

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE SCOLAIRE 1954-1955 — N° 176

**Contribution à l'Etude
du Traitement des Adénopathies Malignes
par l'Actinomycine C
(A PROPOS DE 44 CAS)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JUILLET 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LACOSTE Gilbert

Diplômé d'Hématologie

Né le 13 Mai 1925 à AUTUN (Saône-et-Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT
DES ADÉNOPATHIES MALIGNES
PAR L'ACTINOMYCINE C
(A PROPOS DE 44 CAS)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....
Doyen.....
Assesseur.....

MM. J. LEPINE
HERMANN
GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE,
SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MAYOUX
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Bayrouth
Médecine du travail.....	BOURRET
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale.....	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. COUDERT	Bactériologie.....	MM. A. BERTOYE
Parasitologie.....	ROMAN	Physiologie.....	CHATONNET
Histologie.....	X...	Physiologie.....	J.-F. CIER
		Biochimie médicale.....	R. CREYSSEL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
Pathologie médicale....	BRUN	Anatomie pathologique..	A. GUICHARD
Pathologie médicale....	M. GIRARD	Anatomie.....	M. LATARJET
Pathologie médicale....	P. GIRARD	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie médicale....	JEUNE	Oto-rhino-laryngologie ..	X...
Pathologie médicale....	VACHON	Ophthalmologie.....	PAUFIQUE
Pathologie médicale....	GALY	Urologie.....	PERRIN
Pathologie médicale....	GONIN	Dermato-syphiligraphie ..	THIERS
Pathologie chirurgicale..	BERARD	Médecine légale.....	X...
Pathologie chirurgicale..	DARGENT		
Pathologie chirurgicale..	DESJACQUES		
Pathologie chirurgicale..	LABRY		
Pathologie chirurgicale..	MANSUY		
Pathologie chirurgicale..	A. TRILLAT		
Pathologie chirurgicale..	GUILLET		
Orthopédie.....	J. MARION		
Obstétrique.....	BROCHIER		
Obstétrique.....	MAGNIN		
Obstétrique.....	MATHIEU		

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène.....	MM. BENAZET
Histologie.....	L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET
Pharmacie et Pharmacol. A. CIER	
Chimie organ. et toxicol. L. PERROT	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROIZAT, Président ; CREYSSEL, BERGER, BERTOYE, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

**Contribution à l'Etude
du Traitement des Adénopathies Malignes
par l'Actinomycine C
(A PROPOS DE 44 CAS)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLICQUEMENT LE 7 JUILLET 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LACOSTE Gilbert

Diplômé d'Hématologie

Né le 13 Mai 1925 à AUTUN (Saône-et-Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955



A MA MERE ET A MON PERE

Tous les mots sont incapables de leur témoigner l'étendue de mon affection et de ma reconnaissance.

Que ce petit travail soit cependant pour eux une bien faible compensation à leurs sacrifices et un témoignage de mon plus profond attachement.

A MA SCEUR, A MON FRERE

A MON BEAU-FRERE, A MA BELLE-SCEUR

A MES NEVEU ET NIECES

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A tous avec toute mon affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Pathologie interne

Il nous fit faire les premiers pas de nos études médicales.
Il nous émerveilla par son enseignement précis et nuancé
et nous conquît par son immense bonté et son accueil
bienveillant. Il restera toujours pour nous le modèle et
le guide.

Qu'il trouve dans cette modeste étude qu'il nous a
confiée, l'expression de notre profonde reconnaissance et
de notre fidèle attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. CREYSSSEL

Maître de Conférence de Biochimie médicale

Il a essayé de nous conduire dès nos débuts dans le dédale des sciences chimiques. Par la suite, son dynamisme a sans cesse tenu notre esprit en éveil vers la pratique de techniques nouvelles au service de la Clinique.

Qu'il en soit remercié et soit assuré de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGER

Après nous avoir enseigné les rudiments de Physique Médicale, nous avons pu apprécier ses hautes connaissances scientifiques au cours de visites fréquentes au Pavillon H bis.

Nous le remercions d'avoir accepté de faire partie de notre Jury : qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE

Maître de Conférences de Bactériologie

Nous avons apprécié sa gentillesse au cours de ses visites dans le service de son Père, le Professeur P. BERTOYE qui nous a appris avec tant de bonté nos connaissances de Médecine Infantile.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements d'avoir accepté d'être notre juge et le reflet de notre fidèle reconnaissance envers le Professeur P. BERTOYE.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR REVOL

Son accueil fut toujours aimable et bienveillant. Nous ne saurions oublier la clarté et la précision de son enseignement, ni les conseils qu'il nous prodigua. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOREL

Il nous initia aux complexités de la cytologie sanguine mais il fit aussi notre admiration par l'éclectisme de ses dons.
Qu'il trouve ici l'assurance de notre sincère amitié.

A TOUS NOS CAMARADES ET AMIS DU CENTRE
DE TRANSFUSION SANGUINE ET DU PAVILLON H-bis

AUX SŒURS MÈRES ET CHEFTAINES DU PAVILLON H BIS

A TOUS NOS CAMARADES D'ETUDES

INTRODUCTION

La thérapeutique des adénopathies malignes reste à ce jour un des chapitres thérapeutiques les plus décevants. En effet, l'amélioration apportée par les traitements modernes n'est que transitoire et encore leur activité s'épuise-t-elle plus ou moins rapidement jusqu'à une résistance définitive et totale de la maladie aux différents médicaments. Il apparaît donc nécessaire d'avoir à sa disposition de multiples méthodes de traitement. La plus ancienne, et sans doute celle dont les résultats restent encore les plus constants, est la Radiothérapie sous toutes ses formes. Cependant, les travaux modernes ont permis de mettre au point un véritable arsenal thérapeutique avec les substances les plus variées : produits chimiques telles que les Moutardes à l'azote qui donnent d'excellents résultats et la triéthylène mélamine (T.E.M.), isotopes radio-actifs (phosphore P_{32}), substances hormonales (cortisone et A.C.T.H.). Il n'en reste pas moins que toutes ces méthodes ne sont que palliatives et surtout, répétons-le, qu'au cours de son évolution la maladie est de plus en plus résistante à leur action. Certes, les survies obtenues peuvent être considérées comme un grand progrès thérapeutique, mais le traitement des adénopathies malignes reste cependant un sujet constant de recherches nouvelles.

Aussi, un immense espoir était-il né lorsqu'au Congrès de Microbiologie de Rome en septembre 1953, WAKSMAN annonça la naissance d'un nouveau traitement du cancer. Il s'agissait d'un antibiotique, l'ACTINOMYCINE. Fait remarquable dans l'important groupe des antibiotiques, ce produit était doué de propriétés cytostatiques et certains pensaient même pouvoir assurer la nature microbienne du cancer à la vue des possibilités de ce produit. L'ACTINOMYCINE fut aussitôt expérimentée en Allemagne sur le plan clinique.

Dans ce travail, que notre Maître le Professeur P. CROIZAT a eu l'obligeance de nous confier, nous essayerons donc de définir la place exacte de l'ACTINOMYCINE C dans la hiérarchie des traitements classiques des adénopathies malignes à la lumière des travaux étrangers et français et surtout d'après l'expérience que nous avons pu obtenir au cours du traitement de 44 malades dans le service du Professeur P. CROIZAT et du Docteur L. REVOL, depuis novembre 1943.

Après le rappel des données chimiques et expérimentales étrangères, nous exposerons quelle a été notre conduite du traitement, les incidents ou accidents observés et, enfin, quels ont été les résultats obtenus.

DONNEES CHIMIQUES ET EXPERIMENTALES

En 1940, au cours de l'étude de la formation par des micro-organismes du sol de substances anti-microbiennes possédant des propriétés bactériostatiques et bactéricides, WAKSMAN et WOODRUFF avaient isolé une sorte d'ACTINOMYCETES, l'ACTINOMYCETES ANTIBIOTICUS, produisant une substance qui avait été appelée ACTINOMYCINE, ayant des effets bactériostatiques contre toutes les bactéries.

Ce corps fut étudié, en 1949, par DALGLIESH et TODD. Il se présentait sous la forme d'une substance cristalline rouge, de poids moléculaire compris entre 768 et 1.000 et de formule voisine de $C_{41} H_{56} O_{11} N_8$.

Elle était décomposée par la chaleur à 250° . Par un acide faible, l'hydrolyse permettait la libération d'un groupement quinonique, tandis qu'une hydrolyse plus poussée donnait naissance à cinq substances réagissant avec la ninhydrine ; ce sont donc des amino-acides qui ont pu être définis : thréonine, proline, valine et N-méthylvaline et sarcosine. Cette substance était l'ACTINOMYCINE A. D'autres actinomycines, B obtenue par LEHR et BERGER et X obtenue par LINGE, peuvent être considérées comme pratiquement identiques. Enfin, une ACTINOMYCINE J_1 a été extraite du *Streptomyces flavus* par HIRATO et NAKANISKI : c'est un corps très voisin ou peut-être même identique à l'ACTINOMYCINE A ; de même, les mêmes auteurs ont fait état d'une ACTINOMYCINE J_2 qui correspondrait probablement à l'ACTINOMYCINE B de WAKSMAN et WOODRUFF.

En 1949, Chr. HACKMANN, A. BOHNE, H. FRIEDRICH et H. BROCKMANN, en Allemagne, ont étudié 400 filtrats de culture et de substances actives provenant de souches différentes de champignons et d'Actinomycètes. Au cours de cette étude, ils ont retenu un extrait de « *Streptomyces chrysomalus* » qu'ils expérimentèrent : cet antibiotique cristallisé était l'ACTINOMYCINE C à laquelle ils don-

nèrent le nom de HBF 386. Cette substance cristalline rouge ressemblait à l'ACTINOMYCINE A de WAKSMAN sans lui être tout à fait identique : son point de fusion est à 254° et sa formule brute est $C_{40} H_{57} O_{11} N_7$. Elle est faiblement soluble dans l'eau aux concentrations utiles et très soluble dans le benzène, le chloroforme et l'acétone. L'hydrolyse donne naissance aux cinq acides aminés rencontrés précédemment plus une d-allo-isoleucine. Son comportement chromatographique permet de la décomposer en trois ACTINOMYCINES : C_1 qui ne contient pas l'allo-isoleucine et C_2 et C_3 qui en contiennent, mais par contre, C_3 ne contient pas de valine.

A partir de cette substance, ils entreprirent l'expérimentation sur l'animal et principalement sur la souris. Ils remarquèrent tout d'abord que l'ACTINOMYCINE C était beaucoup moins toxique que les ACTINOMYCINES découvertes antérieurement : c'est ainsi qu'une dose de 50 milligrammes par kilogramme de poids, par voie orale ou péritonéale, tue la souris en 24 heures, tandis que seulement 100 gammas d'ACTINOMYCINE A entraînent la mort d'une souris de 24 grammes en 24 à 48 heures.

Les modifications pathologiques rencontrées alors étaient les mêmes par l'emploi de doses toxiques ou de doses beaucoup plus faibles maintenues plus longtemps : ces lésions consistaient en inflammations hémorragiques de la muqueuse intestinale avec dégénérescence et élimination de l'épithélium auxquelles s'associait une importante atrophie splénique. Toutes ces atteintes rappelaient histologiquement celles produites par les Rayons X.

Sur les tumeurs malignes (cellules de carcinome d'Ehrlich ou de sarcome S-37 en suspension et carcinome de Walker *in vivo*), elle provoquait une inhibition de la croissance tumorale et *in vitro* leur capacité de transplantation était en grande partie inhibée. Cependant, toutes les tumeurs n'étaient pas également sensibles, mais par contre, cet antibiotique était efficace aussi bien par la voie intra-veineuse que par les voies orale ou sous-cutanée.

Enfin, ces auteurs mirent en évidence le mode d'action intime de cet antibiotique dont les effets étaient uniques parmi ces substances. Comment se comporte-t-il en présence de cellules tumorales ? Il agit sur la mitose : après injection de HBF 386, il y a d'abord une augmentation du nombre des mitoses et, à ce sujet, HACKMANN et ses collaborateurs admettent l'hypothèse que le produit administré comme cytotoxine retarderait le processus des multiplications, simulant

une élévation des mitoses. Par la suite, la diminution des mitoses s'accroît jusqu'à ce que la dose injectée ait cessé d'agir. Ils ont pu inscrire graphiquement ces altérations et ils en déduisent une atteinte des cellules au repos et aux stades précoces de la multiplication cellulaire. De leurs recherches, il résulte en outre que le produit a une action directe sur la cellule tumorale et non par l'intermédiaire du métabolisme. Enfin, il apparaissait une affinité évidente pour les tissus lymphoïdes, affinité comparable à celle de l'ypérite nitrée mais avec une irritation locale beaucoup moins importante.

A côté de cette action cytostatique, l'ACTINOMYCINE C possède une très large action contre les bactéries Gram-positif et une action limitée sur les bactéries Gram-négatif.

Du fait de sa moindre toxicité, de l'expérimentation sur l'animal à l'application en thérapeutique humaine, il n'y avait qu'un pas qui fut vite franchi par les mêmes expérimentateurs et surtout par G. SCHULTE et ses collaborateurs, toujours en Allemagne, vers 1952. Ils l'utilisèrent tout d'abord à doses très faibles, de l'ordre de 25 gammas, puis augmentèrent les doses à 100 gammas et même plus; les doses totales administrées étant de 2.000 à 6.000 gammas en 3 à 6 semaines. L'ACTINOMYCINE C, étant considérée comme produit d'appoint, elle fut assez souvent employée en association avec les Rayons X, ce qui permit de ce fait de réduire notablement les doses de Radiothérapie. Elle fut bien supportée, mais beaucoup mieux par les Lymphogranulomateux que par les Cancéreux, mais cependant aucune réaction défavorable ne fut observée sur la moelle osseuse, la rate, le foie et le rein, mis à part quelques cas de nausées, de vomissements et parfois une baisse du taux d'hémoglobine.

Au cours des traitements des Lymphogranulomatoses malignes, ils notèrent tout d'abord des améliorations très nettes de l'état général, mais aussi, dans un grand nombre de cas, la régression des adénopathies périphériques superficielles, tandis que les tumeurs médiastinales ne montraient que peu de régression. Dans quelques cas, l'ACTINOMYCINE C fut efficace alors que le sujet était réfractaire à la Radiothérapie; enfin, ce produit s'est révélé avoir la même efficacité lors de cures successives.

Par contre, leurs résultats furent décevants dans le traitement de divers cancers (bronches, rectum, utérus, pancréas, sein, estomac, vessie, foie), des sarcomes, des plasmocytomes et du mycosis fongoïde. De même, il ne fut pas observée d'action favorable nette dans les diverses leucémies, aiguës ou chroniques.

En résumé, après avoir fait remarquer que la plupart des malades ont été traités à un stade avancé de la maladie où tout autre mesure thérapeutique n'avait pas beaucoup plus de chance de donner un résultat favorable, les auteurs allemands retiennent tout de même l'action efficace de l'ACTINOMYCINE C, antibiotique cytostatique, dans la Lymphogranulomatose maligne en traitement exclusif ou associé à la Radiothérapie et se demandent si ces résultats ne pourraient pas être améliorés par un emploi à un stade plus précoce de la maladie.

Quant à nous, quelles conclusions pouvons-nous retenir de notre expérience clinique ?

MALADES TRAITES

Après avoir pris connaissance des résultats obtenus par les auteurs allemands, il nous a semblé que le champ d'action thérapeutique de l'ACTINOMYCINE C devait être un peu réduit. C'est ainsi que, devant leurs insuccès, nous n'avons jamais pratiqué ce traitement dans les leucoses, aiguës ou chroniques, ni dans les plasmocytomes, et très occasionnellement dans les néoplasmes.

Notre étude a porté plus principalement sur les adénopathies malignes et parmi elles le contingent le plus important de nos 44 sujets traités (15 femmes et 29 hommes) appartient à la LYMPHO-GRANULOMATOSE MALIGNE : 23 adultes se répartissent en 11 femmes et 12 hommes. Les réticulosarcomes viennent ensuite avec 10 cas (7 hommes et 3 femmes), suivies par les lymphosarcomes avec 6 cas (5 hommes et une femme) ; dans chacun de ces groupes, un enfant (respectivement de 4 $\frac{1}{2}$ mois et de 4 ans) a été traité. Enfin, un petit groupe disparate de 5 cas comprenant tumeur d'Ewing, épithélioma sudoripare, réticulose lipo-mélanique avec érythrodermie, tumeur conjonctive des parties molles scapulaires et néoplasme pulmonaire.

Avant toute étude, il faut signaler que la grande majorité était déjà d'anciens malades traités antérieurement par diverses thérapeutiques classiques (moutarde à l'azote, Roentgenthérapie, etc...). En outre, pour pouvoir porter un jugement plus juste sur les résultats obtenus, il faut noter maintenant que beaucoup de malades étaient déjà à un stade avancé et critique de la maladie où tous les traitements étaient déjà plus ou moins inefficaces, et certains mêmes ont reçu la cure actinomycinique en désespoir de cause.

Peu de malades ont été traités initialement par l'ACTINOMYCINE C et, dans cette éventualité, les cas n'étaient pas très favorables, la maladie présentant un caractère de très grande malignité, rapidement évolutive vers une issue fatale ; et d'autre part, les ma-

lades ne pouvaient pas supporter de thérapeutiques plus agressives (telle la Caryolysine) ou matériellement plus pénibles (transports pour les Rayons X).

Enfin, en général, l'ACTINOMYCINE a été employée seule en cure intercalaire à d'autres thérapeutiques ; cependant, comme nous aurons l'occasion d'en parler, quelques malades ont été traités par ACTINOMYCINE et Rayons X, soit successivement, soit consécutivement.

Nous exposerons maintenant nos 44 observations dans le détail en tenant compte des traitements subis antérieurement avec leurs résultats.

OBSERVATION N° 1

M. Cz... Miczylas, 43 ans - LYPHOGRANULOMATOSE - N° 8560.

— *Affection actuelle* : apparition en juillet 1952 d'une adénopathie inguinale D. et médiastinale chez un malade porteur d'une maladie de Pick-Herxheimer ; en même temps, baisse de l'E.G. avec asthénie et amaigrissement. Par la suite, apparition de nodules sous-cutanés.

Traitement par *caryolysine* en mai 1953.

Puis nouvelles poussées ganglionnaires et douleurs abdominales.

Rxtérapie en juillet 1953 et *caryolysine* mal supportée, puis *chloronaphthine*.

— *Nouvelle hospitalisation* : le 3 novembre 1953 ; une ponction ganglionnaire affirme la maladie de Hodgkin, discutée jusqu'alors.

Pas de température, pas de prurit, rate et foie non perçus. Douleurs dans les deux fosses iliaques et dans l'aisselle D. Polyadénopathies périphériques généralisées pas très volumineuses (au maximum amande verte).

Médiastin normal.

Petite anémie avec polynucléose à 81 % et lymphopénie à 5 %.

— *Traitement* : Dose totale de 4.800 gammas d'actinomycine (dose journalière de 300 gammas) sans aucun incident notable, si ce n'est une augmentation passagère des douleurs des masses ganglionnaires.

Nette diminution des adénopathies jusqu'à devenir imperceptibles au cou. Disparition des douleurs abdominales.

E.G. meilleur : pas d'asthénie, le fibricule d'entrée a disparu.

Petite anémie avec polynucléose à 67 % et lymphocytose à 14 %.

Quinze jours après l'arrêt du traitement, le malade revient pour de violentes douleurs abdominales, les ganglions n'ont pas changé de volume.

Par la suite, apparition d'ictère intense avec Θ à 38° et frissons, urines foncées et prurit intense.

Les ganglions périphériques ont augmenté de volume et toux douloureuse.

Un rétropneumopéritoine découvre un ganglion abdominal de la grosseur d'une orange.

Caryolysine, (30 mgrs, puis 21 mgrs) et Rxthérapie (1.125 r) ont diminué les ganglions périphériques mais les douleurs abdominales persistent.

— *Evolution* : Etat général stationnaire jusqu'en juin 1954, puis nouvelles poussées évolutives ganglionnaires, périphériques et abdominales profondes avec spondylose de la colonne entraînant des douleurs à type de polynévrite.

Traitement par caryolysine, cortisone et ACTH sans effet notable de même qu'une nouvelle cure de 5.900 gammas d'actinomycine du 5 au 20 octobre 1954, bien supportée mais sans résultats.

Cachexie progressive avec Θ oscillante et douleurs intenses.

— Décès en novembre 1954. .

OBSERVATION N° 2

M. CH... Raymond, 40 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9156.

— Début remontant à mai 1949 par des ganglions cervicaux et sus-claviculaires, mais prurit en mai 1948.

Adénopathie médiastinale en juillet 1949.

Traitement par *radiothérapie*.

— Pendant 3 ans, poussées ganglionnaires diverses avec température, amaigrissement et baisse de l'E.G. : traitements successifs par *radiothérapie* et un essai de *Caryolysine* mal supportée.

— *En novembre 1953*, nouvelle baisse de l'E.G. avec céphalées tenaces, somnolence, vomissements, gêne de l'hypocondre D, prurit très important.

— 22-11-1953 : Hospitalisation dans le Service :

E.G. très médiocre.

Ganglions cruraux : 8 à 10 à D comme des noyaux de cerise, rien à gauche.

Ganglions axillaires : à D, blindage important adhérent aux plans profonds ; à G, 1 ou 2 petits ganglions.

Ganglions cervicaux : blindage important fistulé à D.

Foie et rate non perçus.

Atélectasie des lobes inférieur et moyen du poumon D.

— 26-11-1953 : *Actinomycine* 200 puis 400 gammas journaliers.

— *Evolution* : Apparition de signes d'allure encéphalitique : torpeur, obnubilation, jargonophasie, raideur de la nuque.

Rétention d'urines, Cheyne-Stokes, mydiase D, F.O. sensiblement normal.

Ultérieurement (7-12-1953), torpeur invincible puis coma terminé par un exitus.

Le malade a reçu 4.200 gammas d'Actinomycine C.

23-11-1953 : G.R. 2.960.000

G.B. 13.000 Polynucléose (81 %), Lymphopénie (5 %).

5-12-1953 : G.R. 3.250.000

G.B. 8.200 Polynucléose (91 %), Lymphopénie (1 %).

— *Résultats* : Aucune action sur la maladie.

OBSERVATION N° 3

M. Co... Louis, 55 ans - SARCOME LYMPHOBLASTIQUE - N° 9031.

— Apparition, en août 1953, d'adénopathies inguinales, axillaires et sous-maxillaires, rapidement évolutives.

D'abord traité pour polyadénopathie tuberculeuse (ponction ganglionnaire).

— En novembre 1953, nouvelle poussée ganglionnaire associée à un ictère, ponction ganglionnaire = lymphosarcome.

— A l'entrée dans le Service : énormes masses ganglionnaires généralisées à tous les territoires périphériques et médiastinaux :

Nodules sous-cutanés ;

Rate perçue ;

Foie débordant de 4 travers de doigt ;

Ictère intense ;

Prurit léger ;

G.R. 3.690.000 ;

G.B. 11.000 Formule subnormale.

— 21-11-1953 : *Actinomycine* : 200 puis 400 gammas.

— *Evolution* : Au début du traitement, régression de l'ictère et baisse de la température qui augmenteront bientôt de nouveau.

Après 7.400 gammas, échec complet des traitements (*Actinomycine* puis *Caryolysine*).

Ganglions ont tous augmenté de volume ;

Douleurs thoraciques violentes ;

Apparition de dysphagie et de dyspnée ;

Température capricieuse ;

E.G. déclinant ;

G.R. 3.300.000 ;

G.B. 13.000 Polynucléose (77 %).

— *Exitus*.

OBSERVATION N° 4

M. VI... René, 33 ans - LYMPHOSARCOME - N° 7960.

— Apparition au cours de l'été 1951 d'une petite tumeur de la région cervicale D sans trouble local, ni général au début.

Elle augmentera peu à peu et le malade subira, avec des résultats variables, des traitements *radiothérapeutiques* et à la *Caryolysine*.

— En mai 1953, apparition de myosis et de paralysie du VI D, sans œdème du F.O.

— Fin juin 1953, le malade recevra 2.250 gammas (solution d'Actinomycine ancienne formule) ayant entraîné une légère diminution du ganglion rétro-carotidien, mais très mal supportés.

— Il recevra encore par la suite *radiothérapie* et *Caryolysine* qui l'améliorèrent localement.

— En novembre 1953, nouvelle hospitalisation :

E.G. médiocre, subfébrile ; dénutrition par troubles de la déglutition.

Blindage ganglionnaire de la région cervicale D avec 6 à 7 ganglions comme des noyaux de cerise.

5 à 6 ganglions sus-claviculaires G comme un œuf de pigeon.

Ganglion axillaire D comme un noyau de prune.

Paralysie du VI D et du XII.

Paralysie faciale de type périphérique.

Syndrome de Claude Bernard-Horner.

Somnolence invisible.

G.R. 4.650.000.

G.B. 9.600 Polynucléose (83 %) avec lymphopénie (1 %).

— 21-11-1953 : Actinomycine : 200 puis 400 gammas.

Dose totale de 11.900 gammas.

— *Résultats* : Aucun résultat au cours du traitement, mais quelques jours après l'arrêt (24-12-1954) :

E.G. amélioré (le malade a fait ses lettres du Nouvel An).

La somnolence s'atténue considérablement jusqu'à devenir épisodique.

Le blindage cervical D a un peu diminué, ainsi que les troubles de la déglutition.

Aucun changement dans les autres paralysies.

Anémie à 3.660.000 G.R. avec polynucléose à 90 % et lymphopénie à 3 %.

Le traitement a été excessivement bien supporté.

Après sa sortie du Service (fin février 1954) les troubles dysphagiques ont un peu régressé, après avoir nécessité une gastrostomie.

— Décès en mai 1954.

OBSERVATION N° 5

M. CR... Luigi, 53 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9146.

— Apparition en 1950 d'adénopathies cervicales G traitées par *radiothérapie*, interrompue par zona et varicelle.

— Le malade garde ses adénopathies pendant un an et demi sans température, mais, depuis un an et demi, température du type ondulant.

— Octobre 1952 : biopsie cervicale montre des cellules de Sternberg.

— Décembre 1952 : ganglions abdominaux découverts par rétro-pneumopéritoine. Traitement : *radiothérapie* abdominale.

— 19-11-1953 : Entrée dans le Service.

E.G. très mauvais : pâleur, apyrexie aujourd'hui, asthénie.

Ganglions cervicaux très discrets.

Ganglions inguinaux D au nombre de 2 (noisette).

Quelques ganglions du triangle de Scarpa G.

Pas de ganglions axillaires.

Pas de rate, pas de foie.

Tramite pulmonaire avec léger épaissement hilair.

G.R. 1.530.000.

G.B. 1.800.

— 24-11-1953 : *Actinomycine* : 200 puis 400 gammas.

— 22-12-1953 : Le malade sort du Service après 11.400 gammas d'Actinomycine.

Malade transformé : reprise de poids de 4 kgs ;

appétit et forces revenus ;

apyrexie totale pendant son séjour (alors qu'auparavant le malade ne restait pas plus de 6 jours sans Θ).

Etat ganglionnaire identique, mais amélioration pulmonaire très nette.

G.R. 3.350.000.

G.B. 4.200 (transfusions répétées).

— *Incidents* : Traitement très bien supporté.

Diarrhées épisodiques ayant cédé à l'Alunozal.

Pas de stomatite.

Pas de chute des cheveux.

— *Evolution* : Le malade est revu un mois après l'arrêt du traitement (21 janvier 1954).

La température n'a toujours pas réapparu.

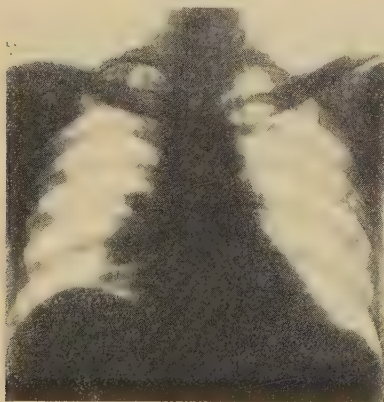
E.G. se maintient malgré une anémie persistante.

Etat ganglionnaire satisfaisant.

L'opacité pulmonaire a très nettement diminué malgré une très légère augmentation d'une image ganglionnaire hilair D.



Obs. n° 5 : R.P. du 21-XI-1953.



Obs. n° 5 : R.P. du 23-I-1954

L'*Actinomyicine* est reprise le 9 février 1954 jusqu'au 24 février 1954 (5.400 gammas) : le malade a refait une nouvelle poussée fébrile, mais les opacités pulmonaires ont diminué.

De nouveau, l'*Actinomyicine* est reprise le 11-3-1953, mais, peu après, apparition d'un ictère avec clocher thermique, puis point de côté de la base G avec matité et râles.

Enfin, en quelques jours, malgré la disparition de l'ictère, cachexie rapide avec surdité, ballonnement abdominal, état confusionnel et température oscillante entre 39° et 40°.

Jusqu'au 17-3-1954, il aura reçu 2.800 gammas d'Actinomycine.
Le 25-3-1954, le malade sera emmené par sa famille.
— Décès le 31-3-1954.

OBSERVATION N° 6

M. Fu... *Fernand*, 31 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9158.

— En 1950, découverte d'un ganglion cervical D au cours d'une hospitalisation pour lésion cutanée de Hodgkin à type de lupus érythémateux, adénopathies médiastinales.

Biopsie : cellules de Sternberg sans adénopathie cervicale.

Poussées ganglionnaires successives traitées par *radiothérapie*.

Depuis quelques mois, température ondulante, asthénie, amaigrissement et sueurs profuses (clocher mensuel à 40°).

— 23-11-1953 : Entrée dans le Service.

E.G. moyen.

Ganglion cervical D (petite olive).

Ganglion axillaire D (noyau de cerise) et G (plus discret).

Pas de foie, pas de rate.

Condensation pulmonaire D rétractile en bec de canard.

G.R. 4.080.000.

G.B. 15.000 Polynucléose (86 %) et lymphopénie (3 %).

— 25-11-1953 : *Actinomycine* : 200 puis 400 gammas.

— 22-12-1953 : Sort du Service après 11.000 gammas d'Actinomycine.

Action très nette sur la température, clocher mensuel décapité (38°) et sueurs minimes.

Aucune action sur le médiastin et le poumon.

Aucun ganglion périphérique, si ce n'est un ganglion sus-claviculaire D (irradié en septembre 1953) qui persiste un peu dur (noisetté).

Bon E.G. Poids stationnaire.

G.R. 4.290.000.

G.B. 7.800 Polynucléose (77 %) et lymphopénie (1 %).

— *Incidents* : Très bien supportée.

Episode diarrhéique ayant cédé à l'Alunozal.

Aphtes linguaux ayant disparu avec vitamine B.

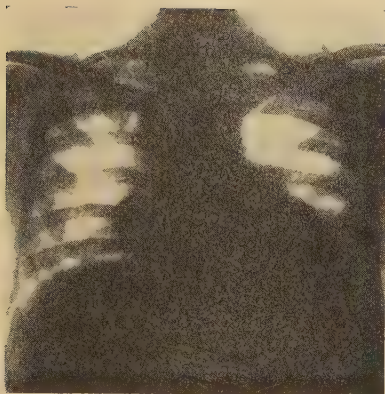
— Sans nouvelle depuis cette date.

OBSERVATION N° 7

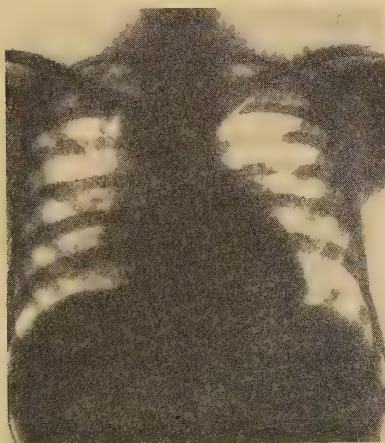
M. Jo... *Auguste*, 25 ans - RETICULOSARCOME - N° 9155.

— Début en juillet 1952 par température épisodique et sueurs abondantes. Présence d'un petit ganglion cervical : traitement *radiothérapique*.

— *Août* 1953 : température à 40°, E.G., décline ; douleurs abdominales violentes.



Obs. n° 7 : R.P. du 20-XI-1953



Obs. n° 7 : R.P. du 28-XII-1953

— 20-11-1953 : Entrée dans le Service.

E.G. médiocre ; hyperthermie ; dyspnée.

Ganglions cervicaux et axillaires discrets.

Masse médiastinale D et petite miliaire pulmonaire.

Rate débordant de 3 travers de doigt.

Violentes douleurs abdominales.

— Novembre 1953 : Actinomycine 400 gammas.

Au cours du traitement, apparition d'une attitude figée pseudo-parkinsonnienne améliorée par l'Hyoscine, amélioration maintenue après l'arrêt de l'Hyoscine.

— 23-12-1953 : Après 11.400 gammas d'Actinomycine :

Amélioration très nette des douleurs abdominales.

Masse rétrocrurale G débordant de 2 travers de doigt.

Adénopathies inguinales D (soissons).

Adénopathies sous-claviculaires D (olive).

Rate de 3 travers de doigt et foie de 2 travers de doigt.

Température reste oscillante à grands clochers.

E.G. un peu meilleur.

— *Incidents* : Chute partielle des cheveux.

Pas de stomatite.

Après l'arrêt du traitement :

Miliaire pulmonaire augmente d'intensité.

L'E.G. s'aggrave de nouveau.

Torpeur de plus en plus marquée.

Tremblement réapparaît.

On évoque l'hypothèse d'une méningite tuberculeuse sans pouvoir la vérifier.

— Le malade part du Service dans un état grave. Sans nouvelle depuis.
Décès probable.

OBSERVATION N° 8

Mme Ro... Marie, 55 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 8934.

— Apparition en mai 1951 d'adénopathies sus-claviculaires avec prurit traitées par *radiothérapie*. Amélioration.

— Au printemps 1952, adénopathies médiastinales avec toux et dyspnée, *radiothérapie*. Grosse amélioration.

— Puis nouvelles adénopathies médiastinales, traitées par *Caryolysine* bien supportée.

— 27-9-1953 : Entrée dans le Service :

Ganglion sus-claviculaire D (pois).

Ganglion rétro-crural D (noix).

Rate non perçue.

Fracture pathologique de la cuisse D.

Opacité de l'hémitorax G avec masse hilaire G.

E.G. assez bon.

— 30-11-1953 : *Actinomycine* : 400 gammas.

Après 5.600 gammas d'Actinomycine :

E.G. meilleur.

Ganglion rétro-claviculaire a diminué.

Traitement très bien supporté.

— Décès en avril 1954.

OBSERVATION N° 9

Enfant MA... Daniel, 3 ans - LYMPHOSARCOME - N° 9186.

— Début en *juin* 1953 par une adénopathie médiastinale G sans signes de compression qui n'apparaîtront qu'en septembre 1953 (suffocation, dyspnée, cyanose).

— *Radiothérapie* médiastinale (80 r) : disparition de la masse médiastinale.

— *Fin octobre* : nodules cutanés du cuir chevelu et adénopathies cervicales. Ponction d'un nodule répond lymphosarcome.

— *Le 3-11-1953* : 2 mgr de Caryolysine pendant 5 jours.
Régression presque totale des nodules cutanés et moins des adénopathies.

— *Le 1-12-1953* : Entré dans le Service :

Nombreux nodules du cuir chevelu.

Ganglions cervicaux bilatéraux.

Grosse rate au niveau de l'ombilic.

Foie de 2 travers de doigts.

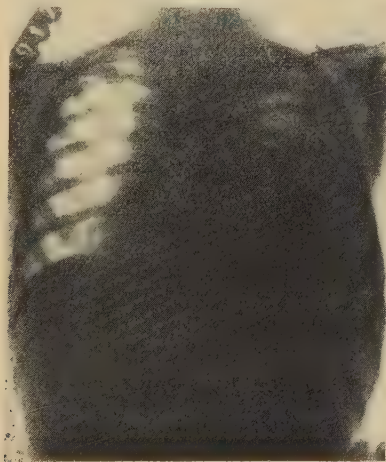
Pleurésie gauche.

Anémie de 3.080.000 G.R.

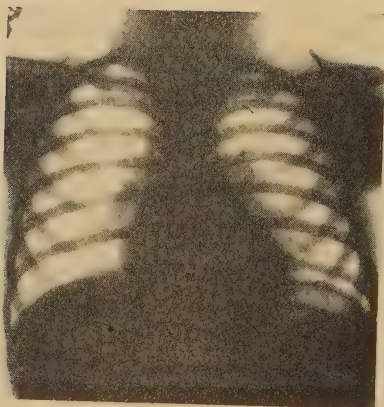
23.600 G.B. avec 25 lymphoblastes %.

— *Le 1-12-1953* : *Actinomycine* : 200 gammas tous les jours pendant 10 jours, puis tous les 2 jours.

— *22-12-1953* : L'enfant sort du Service, mais il viendra se faire faire ses injections tous les 2 jours.



Obs. n° 9 : R.P. du 4-XII-1953



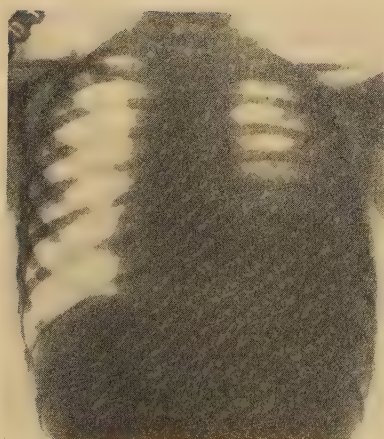
Obs. n° 9 : R.P. du 17-XII-1953



Obs. n° 9 : R.P. du 23-I-1954



Obs. n° 9 : R.P. du 3-II-1954



Obs. n° 9 : R.P. du 27-II-1954

Apyrécie ; E.G. meilleur.

Aucun foyer ganglionnaire décelable, plus de nodule cutané.

Rate n'est plus perçue, le foie a diminué de volume.

La pleurésie a disparu totalement en 5 à 6 jours (radiothérapie pulmonaire normale).

Anémie à 3.460.000 G.R.

4.500 G.B.

Formule normale (plus de lymphoblastes).

— 31-12-1953 : Arrêt de l'Actinomycine après une dose totale de 3.200 gammas. L'amélioration se maintient, l'E.G. s'améliore encore.

— *Incidents* : Stomatite ayant cédé à la vitamine B.

Chute partielle des cheveux.

Pas de diarrhée.

— *Evolution* : L'enfant est revenu trois semaines après l'arrêt du traitement : E.G. décline de nouveau.

Douleurs de la colonne.

Réapparition des masses médiastinales et des ganglions sous-angulo-maxillaire.

Foie perçu et rate de 2 travers de doigts.

On reprend l'Actinomycine le 25-1-1954, d'abord en traitement ambulatoire, puis sera de nouveau hospitalisé le 2-2-1954.

E.G. en baisse, dyspnée importante.

Ganglions sous-maxillaires bilatéraux de la taille d'une grosse cerise et rétro-mastoïdien D.

Rate d'un travers de main, Foie de 3 travers de doigts.

Douleur de l'hypocondre G et voussure nette de l'hémithorax G avec matité. R.p. : importante ombre en cheminée du médiastin et épanchement pleural G.

Pas d'anémie, mais envahissement lymphoblastique sanguin.

— 24-2-1953 : A reçu 5.400 gammas d'Actinomycine ayant entraîné une légère stomatite et une chute des cheveux.

L'épanchement pleural s'est un peu résorbé, ainsi que les ombres ganglionnaires et latéro-trachéales.

Les ganglions cervicaux ont considérablement régressé malgré une poussée en cours de traitement, ainsi que la rate.

Pas de température ; E.G. stationnaire moyen.

Anémie modérée à 3.780.000 G.R. avec formule monocyttaire (atypies cellulaires).

L'Actinomycine est reprise le 10-3-1954 à la dose de 200 gammas tous les 2 jours après un traitement à l'ACTH et une prise de 2 mc de radiophosphore.

L'E.G. se maintient malgré un envahissement leucoblastique sanguin allant en augmentant.

— Exitus brutal le 2-5-1954 après 5.200 gammas d'Actinomycine et 2 nouvelles prises de Radiophosphore de 2 mc et 1 mc.

OBSERVATION N° 10

Mlle Bo... Jeanne-Marie, 23 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9074.

— *Début de l'affection* pendant l'été 1952 ; ganglions sus-claviculaires, amaigrissement ; transpiration, prurit.

Poussées ganglionnaires successives avec prurit et température rythmées par les règles.

— *Juin 1953* : Ponction ganglionnaire montre cellules de Sternberg.

- - *Juillet-août 1953* : Radiothérapie médiastinale, cervicale et inguinale.

Traitement arrêté fin août 1953 par aggravation de l'E.G. ; la *Cortisone* donne une amélioration notable.

— *11 novembre 1953* : Entrée dans le Service :

Plusieurs petits ganglions (pois) des creux sus-claviculaires et au niveau des chaînes carotidiennes ; empâtement diffus de ces régions.

Gros ganglion (noix) de l'aisselle G et petite noisette à côté, petits ganglions (soissons) de l'aisselle D.

Microadénopathies inguinales.

Rate débordant de 1 travers de doigt.

Foie non perçu.

Radiographie pulmonaire : ganglions inter et péribronchiques, opacité de la base droite, arrondie.

G.R. 4.220.000.

G.B. 10.000 Polynucléose (88 %) et lymphopénie (1 %).

— *16-11-1953* : *Actinomycine* 100, puis 200, puis 300, puis 400 gammas.

— *26-11-1953* : Ponctions ganglionnaires : pas vu de cellules de Sternberg.

— *22-12-1953* : La malade sort du Service après 11.000 gammas d'*Actinomycine* : Bon E.G., pas de prurit, appétit médiocre.

Poussées thermiques dues à ses règles améliorées de façon minime mais certaine.

Ganglions carotidiens un peu diminués.

Ganglions axillaires G : très peu diminués (une petite noix, une noisette).

Ganglions axillaires D : diminués (petits pois).

Creux sus-claviculaire G empâté.

Sensible amélioration de la base G.

Légère amélioration, certaine cependant, de l'opacité pulmonaire D.

G.R. 3.500.000.

G.B. 5.200 Polynucléose (84 %) et lymphopénie (1 %).

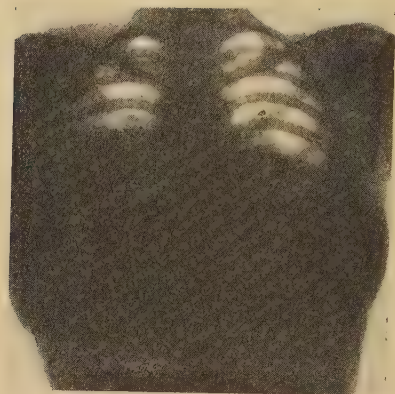
— *Incidents* : Traitement bien supporté, mais :

stomatite ayant cédé à la vitamine B ;

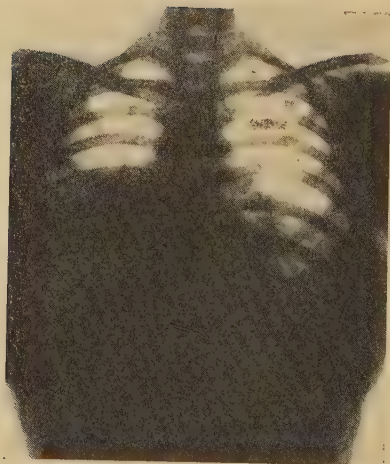
chute partielle des cheveux.

— *26-1-1954* : Nouvelle hospitalisation :

E.G. est bon, mais toujours température intermittente à 38° 5 (les ondu-
lations seraient un peu moins importantes).



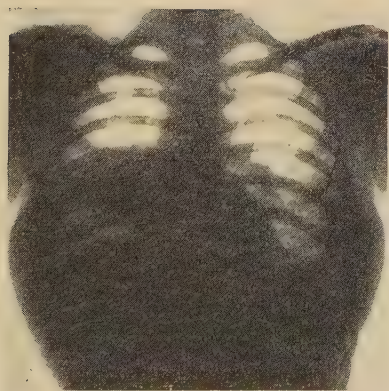
Obs. n° 10 : R.P. du 13-XI-1953



Obs. n° 10 : R.P. du 19-XII-1953



Obs. n° 10 : R.P. du 28-I-1954



Obs. n° 10 : R.P. du 25-II-1954



Obs. n° 10 : R.P. du 10-IV-1954

Ganglions carotidiens minimes.

Ganglions axillaires moins volumineux.

Rate accrochée sous les fausses côtes.

Amélioration très nette de l'opacité pulmonaire D depuis sa sortie du Service.

Pas d'anémie ; polynucléose à 79 % et lymphopénie à 5 %.

— Traitement : La malade reçoit 8.600 gammas d'*Actinomycine* à la dose journalière de 400 gammas : comme pour sa première cure, elle présente une stomatite assez importante et une petite chute des cheveux en fin de traitement.

Par ailleurs, en cours de traitement, apparaît une nouvelle poussée de température à 39° et, en même temps, on découvre une accentuation de l'opacité pulmonaire de la base D.

— Cependant, le 27-2-1954, la malade sortira du Service en excellent E.G. apyrétique, l'appétit est revenu, la stomatite a disparu, mais on note du prurit.

Pas d'adénopathie périphérique.

L'ombre pulmonaire de la base D a énormément régressé et est encore plus atténuée qu'à l'arrivée dans le Service ; il en est de même pour le hile G.

— 16-3-1954 : Nouveau séjour :

La malade va très bien : reprise du poids et de l'appétit, pas de température, léger prurit et quelques sueurs nocturnes, aucune adénopathie périphérique, rate non perçue.

— 10-4-1954 : A reçu 5.300 gammas d'*Actinomycine* bien supportée.

La malade part du Service : Excellent E.G.

Examen du système réticulo-endothélial négatif

L'opacité pulmonaire s'est encore éclaircie.

— Décès brutal en août 1954 dans un tableau d'affection pulmonaire aiguë.

OBSERVATION N° 11

Mme LE... Gabrielle, 32 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9151.

— Apparition, en 1946 d'une adénopathie sus-claviculaire G, traitée par *radiothérapie*.

— Par la suite, généralisation progressive aux différents territoires ganglionnaires, traitée par *radiothérapie* avec des succès divers.

— En 1947, grossesse menée à terme.

— En septembre 1953, traitement par *iode radioactif* ayant amené une nette amélioration, puis *Caryolysine*.

— En outre, depuis quelques mois, apparition d'une maladie de Basedow, semblant avoir aggravé le *Hodgkin*.

— 8-12-1953 : Entrée dans le Service.

Adénopathies généralisées, mais pas très importantes (noisettes).

Nodule du sein gauche.

Pas de foie ; pas de rate.

Prurit.

Ganglions hilaires médiastinaux et atélectasie pulmonaire.

Toux sans dyspnée.

G.R. 2.420.000.

G.B. 25.000 Polynucléose (88 %) et lymphopénie (2 %).

Douleurs vertébrales diffuses.

E.G. très médiocre.

— 19-12-1953 : *Actinomycine* : 200 puis 400 gammas.

— *Evolution* : Augmentation des adénopathies.

Douleurs violentes dans la colonne.

Baisse progressive de l'E.G.

Le diagnostic d'amylose est porté sur les tracés électrophorétiques sanguins et urinaux et l'œdème des M.I.

— Exitus après 4.600 gammas d'*Actinomycine*.

OBSERVATION N° 12

Mme COU... Blanche, 53 ans - RETICULO-SARCOME probable - N° 9148.

— *Affection actuelle* : En mai 1953, apparition de dyspnée avec toux coqueluchoïde sans altération de l'E.G. : une radiographie montre des ganglions médiastinaux bilatéraux.

A ce moment : *traitement radiothérapique* en 3 champs médiastinaux pour une dose totale de 3.000 r : disparition de la dyspnée et diminution très nette des ombres ganglionnaires médiastinales.

Elle va bien jusqu'en octobre 1953 où réapparaissent les signes de compression (dyspnée, toux, œdème cervical, facial et des M.S.) et les ombres radio-

logiques. De nouvelles séances de *Rxtbérapie* sont mises en œuvre (2.750 r en 3 champs) qui seront mal supportées et sans résultat.

Elle entre dans le service le 8 décembre 1953.

— *A l'entrée* : Pas de Θ , pas d'asthénie, pas de prurit.

Signes de compression bronchiques et veineuses : œdèmes en pèlerine, toux, image tomographique péritrachéobronchique.

Pas d'autre ganglion.

Rate débordant de 3 travers de doigts ; foie non perçu.

Dans le creux épigastrique, contre la colonne à G, masse douloureuse du volume d'un œuf transmettant les battements aortiques : ganglion ?

Selles décolorées sans ictère ni coloration des urines.

— *Traitement* : La malade reçoit d'abord 24 mgrs de *Caryolysine* qui font diminuer la toux et le volume de la masse épigastrique.

Puis on institue de la *radiothérapie* (12 séances) sur la VCS qui paraît avoir un effet favorable au début : mais bientôt la température remonte, toux et dyspnée s'aggravent, ainsi que les œdèmes.

— 10-1-1954 : On institue un traitement à l'*Actinomycine* (400 gammas par jour) qui n'empêche pas l'aggravation de se produire : elle recevra une dose totale de 6.600 gammas sans diarrhée ni stomatite jusqu'au 27 janvier.

On emploiera de nouveau la *Caryolysine*, mais décès le 31-1-1954 après nouvelle aggravation de la dyspnée et des œdèmes.

OBSERVATION N° 13

Enfant G.L. Jean, 4 mois - RETICULOSARCOMATOSE - N° 9257.

— *Antécédents* : R.A.S. Accouchement normal.

— *Affection actuelle* :

Courant novembre 1953 : adénopathies rétro-auriculaires avec température à 38°, qui se généraliseront très rapidement sans aucun retentissement sur l'E.G.

Début décembre : légère anémie à 4.000.000 de G.R. avec leucocytose à 16.500, mais formule leucocytaire normale. ,

Une ponction ganglionnaire est alors faite qui fait porter de Dg de « réticulo-sarcome plutôt que celui de réticulose maligne ».

8 janvier 1954 : Entrée dans le Service :

Bon E.G., Θ à 38°.

Grosses adénopathies cervicales et occipitales.

Adénopathies importantes des aisselles.

Pas grand chose aux aines.

Médiastin normal.

Gros foie. Rate facilement palpable.

Anémie à 2.750.000, leucocytose à 7.000 avec polynucléose à 94 %.

Myélogramme subnormal.

— *Traitement* : On commence l'*Actinomycine* le 10-1-1954, à la dose de 25 gammas les 2 premiers jours, puis à 50 gammas. Rapidement cependant,

l'E.G. déclinera, il apparaîtra une diarrhée très importante malgré l'exclusion totale d'alimentation per os, puis des hématémèses et une stomatite qui feront interrompre le traitement.

Dose totale d'Actinomycine : 650 gammas.

— L'enfant sera emmené le 24-1-1954 par sa famille dans un état gravissime, comateux, après apparition d'un ictère très intense.

OBSERVATION N° 14

M. TR... Edouard, 16 ans - TUMEUR D'EWING - N° 9260.

— *Affection actuelle :*

Apparition en avril 1953 de douleurs de la cuisse gauche avec Θ à 38° par épisodes successifs de 15 jours séparés par des rémissions de durée égale.

En septembre 1953, œdème de la cuisse gauche, chaud, douloureux à la pression.

En octobre, ces douleurs entraînent de l'insomnie, un *traitement pénicilliné* n'entraîne aucune amélioration.

En novembre 1953, une biopsie est pratiquée dans le service du Pr Trillat et montre une tumeur d'Ewing. Elle est suivie de *Rxthérapie* locale (9.200 r en 6 champs) : depuis, ni douleur, ni boiterie.

Vers le 25-12-1953, apparition d'une nodosité du cuir chevelu.

— *A l'entrée :* le 9 janvier 1954 :

Bon E.G. ; Θ à 38°.

Ne se plaint d'aucun trouble.

Examen somatique négatif, si ce n'est la présence d'une nodosité crânienne du volume d'une noix, associée à 2 petites nodules de la grosseur d'une cerise ; enfin, petite adénopathie inguinale G (soissons).

Les radiographies montrent :

Fémur G : énormes condensations des corticales avec de belles images en pelure d'oignon ; rupture de la corticale dans la région moyenne avec image en feu d'herbe, remaniement osseux de la médullaire de type pagétoïde ; en dehors, petite image en coup de hache au niveau de la corticale.

Crâne : zone d'ostéolyse avec rupture de la corticale.

Thorax : pas de métastases pulmonaires.

Fracture de 7^e côte près de son insertion transversaire.

Anémie à 3.400.000 avec formule normale.

— *Traitement :* A reçu 7.350 gammas d'Actinomycine (350 gammas/jour) très bien supportée.

A la fin du traitement : plus de Θ ;

la base crânienne a diminué de volume.

Il est revu 15 jours après :

Il présente parfois une Θ irrégulière à 38°.

La tumeur crânienne est stationnaire.

Par contre, les radiographies du fémur G montrent une condensation très nette des lésions osseuses.

On doit cependant discuter l'effet rétro-actif de la radiothérapie.

On décide un traitement complémentaire par la *Caryolysine* (21 mgrs) qui entraîne une amélioration fonctionnelle importante (disparition des douleurs et de la température).

En mai et en juillet, 2 nouvelles cures de *Caryolysine* (34 et 24 mgrs) avec les mêmes effets.

Fracturé spontanée de la cuisse G fin juillet 1954.

Atteinte progressive de l'E.G.

— Décès début octobre 1954.

OBSERVATION N° 15

M. BE... Roger, 23 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9279.

— *Affection actuelle* : Vers le 25 décembre 1953, apparition d'asthénie intense suivie rapidement de Θ à 39° 5, sans aucun autre signe, mis à part quelques douleurs coliques, au bout de 7 jours, la Θ tombe pour de nouveau remonter à 39° 5 (avec frissons) après 1 ou 2 jours.

Le 14 janvier 1954, apparition d'une adénopathie cervicale qui fait hospitaliser le malade.

— *A l'entrée* : malade amaigri, pâle, asthénique, Θ à 39° 5.

Pas de prurit.

Adénopathie cervicale G du volume d'une noix et sus-claviculaire du volume d'une cerise.

Ganglion inguinal D douloureux de la taille d'une prune.

Pas d'autre adénopathie.

Rate affleurant les fausses côtes. Foie non perçu.

Pas d'image médiastinale visible à la radiographie.

Toux assez rebelle apparue depuis 2 jours.

Légère anémie.

A la ponction ganglionnaire, adénogramme typique de Hodgkin avec cellules de Sternberg ; type histologique très malin.

— *Traitement* : Le malade recevra 3.400 gammas d'Actinomycine sans aucun résultat clinique, ni sur la température, après 8 jours de traitement.

— Décès.

OBSERVATION N° 16

M. NUG., Raymond, 30 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 8643.

— *En mai 1951* : adénopathie carotidienne D et bilatérale en septembre 1951.

— *En novembre 1951* : la biopsie révèle une maladie de Hodgkin.

Traitement radiothérapique (23 séances cervicales) ; aucun autre trouble.

— *En décembre 1951* : élargissement du médiastin.

— *Au printemps 1952* : ganglions axillaire G et parasternal G avec apparition du prurit, 6 séances de radiothérapie à l'apparition de chacun des ganglions.

— *En février 1953* : dyspnée avec toux coqueluchoïde.

— *En juin 1953* : première hospitalisation dans le Service :

Ganglion sus-claviculaire G.

Ganglion intercostal D (mandarine). ;

Masse médiastinale.

Ni foie, ni rate.

Dyspnée avec toux.

Traitement par 38 mmgr de caryolysine : amélioration de la dyspnée, du Wheezing et de la masse médiastinale ; sort avec un traitement à la Cortisone.

— *En août 1953* : deuxième hospitalisation.

Dyspnée et toux importante avec cyanose du visage et circulation collatérale du thorax ; prurit du thorax.

Adénopathie cervicale D isolée.

Ni foie, ni rate.

Il reçoit alors 40 mgrs de Caryolysine qui l'améliore du point de vue respiratoire, puis radiothérapie médiastinale en septembre 1953. Enfin, de nouveau 32 mgrs de Caryolysine, fin octobre 1953.

E.G. excellent, mais wheezing persistant.

Médiastin normal à la radiographie.

Amande sèche cervicale D et cerise dans le creux sus-claviculaire G.

— *En décembre 1953* : troisième hospitalisation.

Augmentation de la dyspnée.

Légère diminution ganglionnaire depuis la sortie du Service.

Pas d'adénopathie médiastinale, mais atélectasie segmentaire du sommet D avec emphysème sous-jacent.

Traitement par 27 mgrs de Caryolysine, associée à 100 mgrs/jour de Cortisone.

— *Le 12 janvier 1954* : quatrième hospitalisation.

E.G. médiocre avec T°. Pas de prurit, pas de rate.

Ganglion sus-claviculaire G (olive).

Ganglion carotidien D très dur (prune).

Léger enrouement.

Régression de l'opacité rétractile du sommet D par rapport au poumon D avec image du pseudo-miliaire, enfin ganglions hilaires D et G.

— *Traitement* : *Le 15 février 1954* : A reçu 9.400 gammas d'Actinomycine bien supportée.

Cependant, au cours du traitement, nouvelle poussée ganglionnaire sous-maxillaire bilatérale (plusieurs ganglions du volume d'une noix) pour laquelle on discute une participation dentaire, peu probable toutefois (extraction d'une dent inf. avec signes d'arthrite).

E.G. meilleur : plus de T°, régression de l'asthénie.

Eclaircissement notable du champ pulmonaire G.

Le malade est revu *début mars 1954* : on a l'impression d'une augmentation des masses cervicales avec cartonnage du SCM droit, adénopathie sous-claviculaire G (amande verte). E.G. moyen, pas de prurit, pas de T°.

Il reçoit 36 mgrs de Caryolysine.

— *Evolution* : Par la suite, répétition de nouvelles poussées ganglionnaires périphériques et médiastinales compliquées d'une PNO spontanée (rupture d'une bulle) qui s'infectera.

Traitement par différents antibiotiques : Caryolysine, Radiothérapie, Cortisone, essais de T.E.M. et Purinethol.

Cachexie progressive et *décès en décembre 1954.*

OBSERVATION N° 17

Mme IRI... Marie, 65 ans - LYMPHOSARCOME MEDIASTINAL (?) -
N° 6897.

— *Antécédents* : Mère morte de méningite.

Personnellement, point de pleurite et congestion pulmonaire G en 1948.

— *Affection actuelle* : Début en août 1951 : asthénie progressive, troubles dyspeptiques, dyspnée intense avec légère tachycardie et sensation de déroberment des jambes.

— *En novembre 1951*, anorexie totale et amaigrissement important ; crises de suffocations avec palpitations, douleurs de l'hypocondre D. Elle est hospitalisée dans le Service :

Gros foie dur débordant d'un travers de main, pas de rate, tests hépatiques négatifs (pas de notion d'éthylisme).

Découverte à la radiographie de masses hilaires bilatérales qui font porter le diagnostic de lymphosarcome probable.

Reçoit 12 séances (2.400 r) de radiothérapie médiastinale : amélioration fonctionnelle et diminution des masses médiastinales.

En juillet 1952, nouvelle hospitalisation.

E.G. est bon, pas de T°.

Mais douleurs thoraciques intenses « en'étau ».

Reçoit 24 mgrs de Caryolysine.

— *En janvier 1954* : troisième séjour dans le Service.

Depuis sa sortie du Service : légère dyspnée sans douleurs thoraciques, légère dysphagie, œdème palpébral fugace il y a 5 mois, reprise du poids, cependant à l'entrée :

E.G. médiocre : polypnée avec cyanose du visage, dysphonie et toux s'accompagnant d'expectoration muccopurulente. T° à 39°-40°.

Ptosis avec énoptalmie de l'œil D et petit œdème de la face.

Pas de paralysie récurrentielle.

Foie et rate non perçus, pas de ganglion.

Grosses adénopathies justa-hilaires et opacité du lobe supérieur plus condensée à la partie interne : râle diffus dans les 2 champs pulmonaires.

La malade est d'abord mise aux antibiotiques et aux sulfamides. Chute de la T°, diminution de la dyspnée et de la cyanose et disparition des râles broncho-alvéolaires bilatéraux.

— *Traitement* : A reçu 9.400 gammas d'Actinomycine bien supportée : à signaler cependant un érythème en masse du visage avec desquamation suivie de l'apparition de vésicules herpétiques.

Légère amélioration de l'E.G., disparition de l'œdème palpébral.

Par contre, il semble y avoir eu une extension de la masse médiastinale avec image de miliaire néoplasique.

— Aucune nouvelle depuis *fin mars 1954*.

OBSERVATION N° 18

M. DES... Paul, 54 ans - EPITHELIOMA SUDORIPARE ANAPLASIQUE ET PARTIELLEMENT METAPLASIQUE ? - N° 9369.

— Depuis novembre 1953, sensations de tiraillements de la région parasternale supérieure G et depuis *fin décembre*, infiltration nodulaire à ce niveau et adénopathie sus-claviculaire G.

Pas d'altération de l'E.G., pas de T°, pas de prurit.

Depuis quelques jours, enrouement.

— *Entrée dans le Service* le 15 janvier 1954 en bon E.G.

Large infiltration de TSC parasternal G avec plusieurs petits nodules, indolore mais non mobilisable sur les plans profonds.

Trois ganglions sus-claviculaires G du volume d'une noisette.

Ganglions sus-claviculaires D plus petits.

Pas d'autres adénopathies.

Opacité polycyclique paratrachéale D et petite opacité nodulaire du champ pulmonaire D.

Ni foie, ni rate.

Anémie légère avec polynucléose à 77 % et lymphopénie à 3 %.

— *Traitement* : Dose totale de 8.000 gammas d'Actinomycine sans aucun trouble.

Aucune action notable sur l'image médiastinale, les adénopathies et l'infiltration parasternale G.

— Aucune nouvelle depuis *début mars 1954*.

OBSERVATION N° 19

M. RI... Auguste, 44 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9299.

— *Début en 1947* : exérèse d'un ganglion sus-claviculaire G.

En juin 1951 : nouvelle adénopathie sus-claviculaire G ; biopsie et exérèse.

— Le malade va bien jusqu'en mars 1953 où apparaissent des adénopathies sus et sous-claviculaires D et G et médiastinales, ainsi qu'un léger prurit : 24 séances de radiothérapie (bien supportée) font alors disparaître les adénopathies.

— Le 17 décembre 1953, ganglion de l'aisselle G, douloureux, avec irradiation au bras, à l'hémitorax.

— *Entrée dans le Service le 25 janvier 1954.*

Bon E.G., pas de T°.

Adénopathie isolée de l'aisselle G, un peu douloureuse, du volume d'un abricot.

Pas de foie, pas de rate.

Pas d'anémie, mais polynucléose à 76 % sans lymphopénie (8 %).

La ponction ganglionnaire montre un étalement typique de Hodgkin avec cellules de Sternberg magnifiques.

— *Traitement* : Il reçoit 8.200 gammas d'Actinomycine sans aucun incident à la dose journalière de 400 gammas.

A sa sortie du Service, le 22 février 1954, on note une diminution, considérable du volume du ganglion axillaire G, qui n'est plus douloureux et du volume d'une cerise.

L'E.G. est excellent.

Pas d'anémie et la polynucléose est tombée à 56 %, lymphocytose à 10 %.

— Il est revu le 9 mars 1954, l'état du malade est le même qu'à sa sortie. Mais on conseille un traitement radiothérapique local de complément.

— Revu le 19 octobre 1954 après radiothérapie :

E.G. excellent malgré une légère fatigue.

Disparition d'un ganglion sous-pectoral.

OBSERVATION N° 20

Mme ROU... Odette, 44 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9332.

— *Antécédents* : Père mort hémophile.

Personnellement, en 1936 : troubles de la série basedowienne ayant régressé au traitement médical.

— *Affection actuelle* :

— Début en février 1951, par adénopathie sus-claviculaire et carotidienne D avec asthénie, poussées dyspnéiques, léger fébricule, pas de prurit.

— En avril 1951, biopsie ganglionnaire révèle une maladie de Hodgkin. Dès cette époque, adénopathies cervicales bilatérales sus-claviculaires, axillaires et médiastinale avec rate perçue.

Un examen hématologique ne montre pas d'anémie, mais une polynucléose à 77 % et une éosinophilie à 5 %.

— En avril et mai 1951, deux séries successives de Caryolysine. Disparition des ganglions périphériques et diminution des adénopathies médiastinales (zona intercostal en cours de traitement, régressif en quelques semaines).

— En juillet 1951, adénopathie médiastinale persistante et réapparition d'une adénopathie sus-claviculaire D.

Elle a alors reçu un traitement radiothérapique : dose totale de 5.800 r en champs sus-claviculaires D et G, médiastinal ant. et post. et axillaire D. Amélioration de tous les signes avec fonte importante de l'adénopathie médiastinale.

— En *janvier 1952*, adénopathie hilair D ; 9 mgrs de Caryolysine : diminution de l'adénopathie médiastinale (traitement interrompu pour leucopénie).

— En *mars 1953*, ganglions cervicaux D et adénopathie hilair avec participation parenchymateuse. Traitement radiothérapique avec dose totale de 9.500 r en champ cervical D et pulmonaire D et G, ant. et post.

— Le 18 *août 1953*, examen hématologique ne montre pas d'anémie ni de leucopénie, mais polynucléose à 77 %.

— En *décembre 1953*, adénopathies généralisées avec grosses participation médiastinale et dysphonie : Traitement à la Cortisone (6,50 gr) qui aurait fait baisser la T°, amélioré l'appétit et diminué la dysphonie.

— Le 26 *janvier 1954*, entrée dans le Service.

Malade subfébrile, amaigrissement de 10 kgs, dyspnée disparaissant au repos complet, légère dysphagie, dysphonie, pas de prurit.

Ganglions et microadénopathies sus-claviculaires D.

Amande verte dans la zone rétro-claviculaire G moyenne.

Olive axillaire G et cerise à D.

Rate discutable. Foie perçu.

Poumons : matité de la base G avec abolition des vibrations et silence respiratoire.

A la Radio : refoulement médiastinal à D.

Rien à signaler dans le champ pulmonaire D ; adénopathie hilair G avec opacité du lobe sup. et épanchement pleural.

Anémie à 4 millions avec polynucléose à 81 % et lymphopénie à 1 %.

— *Traitement* : A reçu 8.200 gammas d'Actinomycine (400 par jour) qui entraîne une augmentation de la stomatite préexistante.

A la suite de ce traitement :

Amélioration de l'E.G., surtout de l'appétit.

Disparition du ganglion axillaire D, mais persistance de 2 ganglions à G.

Légère diminution du ganglion sus-claviculaire G.

Eclaircissement partiel de l'opacité de la base pulmonaire G et de l'ombre apicale (s'accroissant après l'arrêt du traitement).

Déborder D moins accusé.

Par contre, apparition d'une image de miliaire.

Anémie et formule leucocytaire inchangées.

— Aucune nouvelle depuis début mars 1954.

OBSERVATION N° 21

Mme PRI... Marie-Josèphe, 47 ans - RETICULO-SARCOME - N° 9339.

— En *août 1953*, apparition d'œdème palpébral et cervical D avec légère dyspepsie, mais sans atteinte à l'E.G. ni aucun autre signe.

— Début *décembre 1953*, ponction de pleurésie G : dyspnée persistante et crise de tachycardie paroxystique.

— Début *janvier 1954* : douleurs de l'hypocondre G avec T° à 38°-38° 5 ; elle sera hospitalisée à Vichy le 20 janvier où une grosse rate sera constatée :

à ce moment-là, anémie à 3.300.000 G.R. avec polynucléose à 13 % et lymphopénie à 1 %.

— *A l'entrée dans le Service, le 28 janvier 1954*: T° à 38° 5.

Dyspnée importante avec épanchement pleural G.

Œdèmes importants des membres supérieurs avec légers œdèmes en pèlerine et circulation thoracique exagérée et œdèmes palpébraux.

Rate douloureuse et descendant à l'ombilic, foie débordant de 2 travers de doigts.

Pas d'adénopathies périphériques.

Pas de paralysies nerveuses.

Anémie à 3.700.000 G.R. et leucocytose à 23.200 G.B. avec polynucléose à 91 %.

Une ponction de rate affirme le réticulo-sarcome.

— *Traitement*: A reçu 6.600 gâmmas d'Actinomycine par voie intra-artérielle fémorale: elle a présenté de grosses lésions de stomatite qui ont assez rapidement régressé.

Diminution de la dyspnée apyrétique.

Disparition de l'œdème du MS droit; peu d'action sur l'œdème du MS gauche.

Splénomégalie à 2 travers de doigts de l'ombilic allant jusqu'à la ligne médiane.

Epanchement pleural G inchangé nécessitant des ponctions évacuatrices répétées.

— Par la suite (4 semaines après l'arrêt du traitement), l'état de la malade va en empirant, l'œdème du M.S. G ne régresse pas, œdème du MIG, rate toujours très grosse; la malade est emmenée par sa famille.

OBSERVATION N° 22

M. CR... André, 46 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 7884.

— *Antécédents*: Pleurite sèche D à 25 ans.

— *Affection actuelle*:

— En *septembre 1951*, fatigue générale avec anorexie pour la viande et dégoût du tabac.

— A partir de *novembre 1951*, frilosité persistante avec frissons, sueurs et douleurs lombaires en ceintures, nocturnes, suivies de polakiurie: UIV normale.

Jusqu'en avril, différents traitements par Auréomycine, Streptomycine et Terramycine sans action sur la T°.

— En *juin 1952*, nouvelle poussée fébrile non influencée par la Tifomycine: on découvre alors une hydronéphrose D (Pr. Tapie, de Toulouse).

— En *août 1952*, on s'inquiète d'adénopathies inguinales, cervicales G et axillaires: la biospsie affirme la maladie de Hodgkin. Action favorable de la Caryolysine et de la Radiothérapie.

— En *décembre 1952*, nouveau traitement radiothérapique : 1.200 r sur un champ inguinal.

— En *février 1953*, asthénie, anorexie et adénopathie carotidienne D (Caryolysine : 20 mgrs).

— En *juillet 1953*, amélioration des adénopathies par radiothérapie.

— En *septembre 1953*, asthénie, amaigrissement, douleurs lombaires, épigastriques et scapulaires, pas de pousse ganglionnaire mais rate et foie perçus pour la première fois.

— En *octobre 1953*, amélioration des ganglions sous-maxillaires et cervicaux droits, par radiothérapie, mais apparition d'un ganglion derrière le bord post du SCM.

— *Début janvier 1954*, radiothérapie cervicale G abandonnée à cause du mauvais E.G.

— *Fin janvier 1954*, nouvelle hospitalisation, mauvais E.G., T° à 38°, prurit.

Grappe de petits pois ganglionnaires sus-claviculaires G avec un ganglion plus profond.

Ganglions axillaires bilatéraux (une cerise + d'autres plus petits), rien aux plis inguinaux.

Rate non perçue ; foie débordant de 2 travers de doigts.

Légère anémie à 4.100.000 avec polynucléose à 75 % sans lymphopénie.

— *Traitement* : En *février 1954* : 8.600 gammas d'Actinomycine bien supportée.

A signaler une petite réaction inflammatoire douloureuse cervicale gauche ayant régressé d'une façon minime par la suite.

E.G. meilleur. Foie légèrement diminué de volume.

Aucun changement des adénopathies périphériques et même légère augmentation de la masse cervicale gauche.

— Le malade est revu 15 jours après l'arrêt de l'Actinomycine.

L'E.G. a décliné. Prurit intense.

La masse cervicale G a légèrement augmenté de volume.

Etat stationnaire des autres adénopathies.

Hospitalisé jusqu'au début de mai 1954 : Radiothérapie et Caryolysine entraînent une légère amélioration de l'E.G.

— Nouvelle hospitalisation en *juin 1954* : le TEM entraîne une chute de la T°, mais l'E.G. décline.

— Décès en septembre 1954.

OBSERVATION N° 23

M. ZAN... Luigi, 59 ans - LYMPHO-SARCOME - N° 9296.

— En *septembre 1953*, consulte pour troubles de la voix : découverte d'une adénopathie sus-claviculaire D sans baisse de l'E.G. ni aucun autre trouble.

Traitement par Streptomycine, Rimifon, Stérogyl, Calcium.

Cependant, augmentation de l'adénopathie.

— Le 28 *janvier 1954*, rentre dans le Service, bon E.G., apyrétique, cuti + + +.

Ganglion sus-claviculaire D, grosse noix (dur, indolore, sans péri-adénite).
Pas d'autres adénopathies.

Ni foie, ni rate.

Inégalité pupillaire, ptosis D : syndrome de Claude Bernard-Horner.

Paralysie récurrentielle.

Varicosités cutanées sous-claviculaires D.

Graphies et tomos : calcifications hilaires en grappe de raisin, importantes et anciennes. Opacité du sommet D avec légère attraction de la trachée.

Examen hématologique : numération et formule normales.

Ponction ganglionnaire hésite entre réticulo-sarcome ou Hodgkin atypique.

Biopsie ganglionnaire affirme le sarcome lymphoblastique.

— *Traitement* : A reçu 7.400 gammas d'Actinomycine très bien supportée.

Le résultat sur l'adénopathie sus-claviculaire D n'est pas appréciable (biopsie intercurrente).

Quitte le Service le 24-2-1954 en poursuivant un traitement radiothérapique complémentaire. Pratiquement, plus de ganglions périphériques, mais persistance d'une petite ombre sus-hilaire D.

— *Début juillet 1954* : dyspnée laryngée importante avec tirage et cornage, légère dysphagie, circulation veineuse thoracique.

Reçoit 30 mgrs de Caryolysine bien supportée : amélioration très nette fonctionnelle et locale, peut-être favorisée par l'Actinomycine.

— Revu dans le Service en *février 1955* avec un bon E.G., malgré un épisode pulmonaire aigu avec augmentation de la dyspnée et de la dysphonie, légère infiltration du creux sus-claviculaire D.

Très nette amélioration après 36 mgrs de Caryolysine.

Part en bon E.G.

OBSERVATION N° 24

Mme BAR... Marie, 70 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 5555.

— *En 1948*, apparition de ganglions sus-claviculaires D qui disparaissent.

Puis apparaissent des ganglions sus-claviculaires G, puis axillaires.

— *En juin 1950*, apparition de ganglions sous-angulo-maxillaires G avec baisse de l'E.G., T° à 38°, anémie notable et formule subnormale, rate perçue : on ne connaît pas le résultat d'un traitement radiothérapique institué en décembre 1950.

— *Début mai 1951*, traitement par 24 mgrs de Caryolysine : Résultat inconnu.

— Nouvelle hospitalisation en *avril 1952*, asthénie, troubles digestifs, sans nouvelle poussée ganglionnaire (unique ganglion axillaire bilatéral gros comme un œuf de pigeon), anémie persistante.

— Traitement radiothérapique (15 séances) : 16.000 r sur chaque axillaire et 4 séances de 25 r sur un champ abdominal ; disparition des ganglions axillaires.

Par la suite, la malade va bien sans adénopathies perceptibles jusqu'à :

— *Fin janvier 1954* où elle est de nouveau hospitalisée :

Réapparition d'asthénie.

Prurit parfois féroce.

Adénopathie isolée axillaire G (œuf de pigeon).

Foie débordant les fausses côtes, rate non perçue.

Œdème du sein G, pas d'autres œdèmes.

Anémie à 3.270.000 avec leucocytose à 26.000 G.B. et polynucléose à 97 %.

A noter en outre une sécheresse intense de la bouche et une albuminurie persistante : une électrophorèse sanguine et urinaire suspecte une amylose au début ; diagnostic que viendra confirmer une ponction biopsie du foie.

— *Traitement* : En *février 1954*, 5.600 gammas d'Actinomycine (400 gammas par jour), entraînant en plus de la sécheresse de la bouche pré-existante, de grosses lésions buccales vésiculeuses très douloureuses qui diminuent après l'arrêt du traitement.

Une dizaine de jours après l'arrêt du traitement, on note :

Disparition presque totale de l'adénopathie axillaire G.

Disparition totale de l'œdème du sein G.

L'E.G. est meilleur, disparition du prurit.

— Mais *fin mars*, l'E.G. s'abaisse progressivement avec perte de poids, nausées, vomissements, alimentation défectueuse. La malade est emmenée par sa famille.

OBSERVATION N° 25

M. AP... Henri, 30 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 8540.

— *En septembre 1952*, volumineuse adénopathie sus-claviculaire D avec douleur exquise de la région paraxyphoïdienne. Pas de prurit. T° à 38°.

En raison des antécédents, traité pour adénopathie bacillaire par Rimifon et Radiothérapie à doses anti-inflammatoires (8 à 10 séances de 50 r).

— *Fin octobre 1952*, tuméfaction molle au niveau du 2° EICD avec peau inflammatoire : ponction négative, ainsi qu'au niveau de la région paraxyphoïdienne.

— *Début décembre 1952*, disparition de la douleur sternale, mais réapparition de la chaîne ganglionnaire thoracique et persistance de l'adénopathie sus-claviculaire D.

— *Début janvier 1953* : Radiothérapie terminée début avril 1953. Dose totale de 10.000 r par champs sus-claviculaires D et G et sterno-claviculaire D et G (très bien supportée).

— *En mai 1953*, pas d'adénopathie, pas de rate, pas de foie, pas d'asthénie, polynucléose à 74 %, éosinophilie à 4 % et lymphopénie à 1 %.

Il reçoit alors 25 mgrs de Caryolysine bien supportée malgré une légère fatigue.

— Le 8 février 1954, le malade rentre dans le Service pour traitement à l'Actinomycine. Son E.G. est excellent, mis à part une légère douleur sternale. Pas de T°.

Par contre, apparition d'une petite adénopathie du volume d'une cerise dans le creux axillaire G au bord postérieur du grand pectoral.

Pas d'autres adénopathies périphériques ni médiastinales.

Pas d'anémie, pas de leucocytose, mais polynucléose (84 %) et lymphopénie (1 %) avec éosinophilie à 4 %.

— Le 28-2-1954, a reçu 8.200 gammas d'Actinomycine à la dose journalière de 400 gammas. Elle est très bien supportée sans aucun incident, il n'y a pas de répercussion sur la numération globulaire, par contre la polynucléose tombe à 65 %.

— A sa sortie du Service, le 28 février 1954, on note une légère diminution de l'adénopathie axillaire G qui était isolée à l'entrée.

— Le 16 mars 1954, excellent E.G. Disparition du ganglion axillaire gauche depuis sa sortie, mais apparition d'un ganglion axillaire droit (noisette) et sous-claviculaire G (petit pois).

Traitement radiothérapique.

— En juin 1954, reçoit 24 mgrs de Caryolysine.

— Revu en février 1955, en excellent E.G., sans T° ni ganglion, sans traitement depuis juin.

OBSERVATION N° 26

M. GIR... Christian, 25 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9326.

— En mars 1953, prurit généralisé s'accroissant progressivement avec petit ganglion sus-claviculaire G.

— En juillet 1953, aggravation brusque de l'E.G. avec T° à 38°, amaigrissement, prurit intense et volumineuses adénopathies sus-claviculaires bilatérales.

Cortisone pendant trois semaines.

Biopsie ganglionnaire sus-claviculaire D : résultat inconnu.

— Fin juillet 1953, petite anémie à 3.870.000 G.R. avec leucocytose à 23.000, polynucléose à 76 % et éosinophilie à 12 %.

A ce moment, adénopathie médiastinale D à la radiographie.

— De juillet à décembre 1953, 56 séances de Rxthérapie sus-claviculaire D et G, axillaire G et médiastinale : véritable fonte ganglionnaire et amélioration de l'E. G.

En outre, chute de la leucocytose et de l'éosinophilie, puisque fin décembre 1953, un examen hématologique montre 4.670.000 G.R., 6.550 G.B. avec polynucléose à 84 % et éosinophilie à 1 %.

— En janvier 1954, apparition d'adénopathies axillaires bilatérales et cervicale haute G. Cortisone pendant 10 jours, mais baisse de l'état général persistante.

— Le 9 février 1954, rentre dans le Service : assez bon E.G. apyrétique, léger prurit.

Ganglions : sous-mastoïdien G.

Axillaires bilatéraux (noix), un peu moins gros.

Nodules sous-claviculaires bilatéraux post-Rxthérapiques.

Inguinaux à la limite du pathologique.

Médiastinaux bilatéraux à prédominance D.

Foie et rate non perçus.

Infiltration du mamelon D, liquide clair à la pression.

Légère anémie avec polynucléose à 90 % et lymphopénie à 1 %.

— Le 1-3-1954, a reçu 5.800 gammas d'Actinomycine (400 gammas par jour), très bien supportée.

Amélioration nette des ganglions périphériques.

Aisselle D nettoyée.

Aisselle G : ganglion du volume d'une cerise.

Persistance d'adénopathies carotidiennes G.

— Revu à la fin de mars 1954, avec une légère augmentation des adénopathies : 26 mgrs de Caryolysine sans aucune amélioration.

— Sans nouvelle depuis cette date.

OBSERVATION N° 27

Mme PIC... Eugénie, 61 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9411.

— Début en mai 1950 par une adénopathie cervicale et sus-claviculaire droite, baisse de l'état général et température ondulante.

— En août 1950, adénopathie médiastinale. Une biopsie cervicale affirme la Maladie de Hodgkin.

— Entre septembre 1950 et avril 1952, 5 séries de Radiothérapie qui ont un excellent résultat sur les adénopathies, l'état général et la T°.

— En août 1952, reprise de la T°, poussée ganglionnaire et prurit ; amélioration moins notable après une nouvelle série de Radiothérapie.

— En juillet 1953, nouvelle Radiothérapie sans effet, mais par contre, baisse progressive de l'état général, T°, prurit, dyspnée et toux quinteuse ; entre dans le Service fin février 1954 avec une polyadénopathie à tous les territoires périphériques semblant cicatricielle, atteinte médiastinale et du parenchyme pulmonaire, rate perçue ; pas d'anémie mais polynucléose.

Cure de 5.700 gammas d'Actinomycine relativement bien supportée mais légère stomatite en fin de traitement, qui disparaîtra rapidement.

— Sort du Service en excellent E.G. (reprise de poids) et avec un important nettoyage ganglionnaire.

— Revue fin avril 1954 en bon E. G., les ganglions axillaires G ont disparu, par contre, pas de modification médiastinale.

— Décès au début de l'été 1954.

OBSERVATION N° 28

M. BOI... Claude, 52 ans - RETICULO-SARCOME - N° 9441.

— Début brusque en *janvier 1954*, par des douleurs de l'hypochondre D, s'irradiant dans tout l'abdomen, avec amaigrissement de 7 kgs en un mois et demi.

— En *février 1954*, diminution des douleurs, mais apparition d'une adénopathie carotidienne D avec T° à 38°-39°, persistant depuis cette date.

— Quinze jours plus tard, apparition de ganglions axillaires D et inguinaux dont une ponction révèle « un aspect de réticule-sarcome » (Dr Revol).

— Le 22 *mars 1954*, à l'entrée dans le Service :

E.G. moyen avec T° à 37° 7, pas de prurit.

Trois ganglions carotidiens G (noyau de cerise) et trois à D (cerise et grosse amande).

Un ganglion sous-maxillaire G (noyau de cerise).

Un ganglion axillaire G (amande) et deux à D (prune).

Un ganglion inguinal D (amande) et un à G (petite prune).

Rate perçue, non douloureuse et foie à 3 travers de doigts.

Abdomen souple avec masse épigastrique élastique, mal limitée : les stratiographies montrent une masse volumineuse rétro-péritonéale, médiane, au niveau de L-1-L-3, refoulant l'estomac en avant, dissociable du foie.

Anémie à 3.460.000 G.R. avec formule monocyttaire.

— Le 26 *mars 1954*, Actinomycine à la dose de 400 gammas par jour.

— Le 20 *avril 1954*, après 8.400 gammas d'Actinomycine bien supportée : Très nette diminution des ganglions cervicaux et axillaires, mais gros météorisme abdominal avec œdème important des bourses.

E.G. satisfaisant jusqu'alors, s'est effondré hier avec troubles psychiques importants.

Anémie inchangée.

— Le malade est emmené par sa famille.

OBSERVATION N° 29

Mme COU... Germaine, 31 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9592.

— Début au *printemps 1951* par baisse de l'E.G., petits ganglions sus-claviculaires bilatéraux et opacité pulmonaire traités comme un infiltrat tuberculeux. Mais l'apparition de ganglions axillaires et d'une rate fait pratiquer une biopsie qui révèle une lymphogranulomatose.

— En *janvier 1952*, Caryolysine et Radiothérapie cervicale et thoracique donnant un excellent résultat. Cependant, poussée fébrile persistante suivie de nouvelle Radiothérapie cervicale avec un bon résultat.

— *Début 1953*, poussée pulmonaire et abdominale suivie d'ascite et d'ictère type rétention : une intervention pratiquée alors fait découvrir une volumi-

neuse adénopathie de la région pancréatico-cholédocienne qui est suivie de Radiothérapie de la région à faibles doses.

— En *juillet 1953*, hématomèse avec moelénas, mais disparition de l'ictère et de l'ascite. Par la suite, asthénie importante et douleurs épigastriques de type solaire.

— *Fin mars 1954*, répétition de l'hématomèse avec moelena qui fait hospitaliser la malade :

E.G. très médiocre, avec anémie importante à 2.200.000 G.R., polynucléose (91 %) et lymphopénie (1 %).

Ganglions inguinaux bilatéraux (olives).

Petits ganglions axillaires D et G.

Rate de 2 travers de doigts et foie d'un travers de main.

Râles et souffles piaulants dans les deux champs pulmonaires.

— Le *24 avril 1954*, Actinomycine à la dose de 300 gammas par jour : Elle recevra 6.000 gammas bien supportés et qui auront un effet spectaculaire sur l'E.G. et la T° qui était ondulante depuis très longtemps ; mais l'amélioration ganglionnaire et de la rate ne sera pas sensible.

— Le *20 mai 1954*, sort du Service avec 200 mgrs de Cortisone, cependant l'amélioration ne se maintiendra pas et elle reviendra trois semaines après sa sortie dans un état presque cachectique sans nouvelles poussées ganglionnaires. Elle ne restera que quelques jours dans le Service et sortira avec un traitement de 100 mgrs d'A.C.T.H. par jour.

— Sans nouvelles depuis fin juin 1954 : décès probable.

OBSERVATION N° 30

M. MOU... Ahmed ben Mohamed, 28 ans - RETICULOSE LIPO-MELANIQUE AVEC ERYTHRODERMIE - N° 9359.

— *Antécédents* : Paludisme en 1944.

Tuberculose pulmonaire contractée en Indochine en 1948, traitée par PNO.

— *Affection actuelle* :

— Début en Indochine en *janvier 1948*, par une sécheresse de la peau. En 1950, prurit généralisé, chute de poids, placards d'eczéma suintant au bras G et au mollet D, résistant à tout traitement local.

— En 1952, Erythrodermie généralisée prurigineuse avec ganglions axillaires et inguinaux. La biopsie ganglionnaire fait porter le diagnostic de réticulo-endothéliose maligne. Amélioration par un traitement radiothérapique à Casablanca.

— En 1953, importante aggravation de l'état précédent : Radiothérapie.

— *Début février 1954*, le diagnostic de réticulose monocyttaire est porté sur une biopsie ganglionnaire et cutanée.

— Le *24 février 1954*, entrée dans le Service :

Apyrexie, grande frilosité.

Absence complète de poils, desquamation cutanée généralisée, troubles dystrophiques des ongles.

Deux ganglions inguinaux G (amande et noisette).

Adénopathie inguinale D (biopsie infectée).

Un ganglion axillaire G (pruneau).

Foie et rate non perçus.

Anémie à 4.490.000 G.R. avec formule sanguine lympho-monocytaire (69 %).

— En *avril 1954*, reçoit 1 Mc puis 5 Mc de Phosphore radioactif sans effet, puis 30 mgrs de Caryolysine.

— Le 2 *mai 1954*, début de l'Actinomycine bien supportée à la dose de 200 puis 400 gammas. Après 9.000 gammas, aucune amélioration cutanée, sauf sous l'action d'un traitement local, par contre E.G. satisfaisant.

— Depuis cette date, toujours traité par traitement dermatologique local et successivement par Aminoptérine, Streptomycine, Rimifon et Cortisone qui l'a amélioré.

— Actuellement, E.G. relativement bon, état cutané stationnaire (érythrodermie sèche), mais les sourcils et la moustache commencent à repousser; quelques ganglions ont réapparu, mais la T° est normale.

OBSERVATION N° 31

M. THE... Joseph, 43 ans - TUMEUR CONJONCTIVE DES PARTIES MOLLES (SCAPULAIRES G) AVEC METASTASES - N° 9516.

— Début en *novembre 1953* par de violentes douleurs scapulaires D.

— En *février 1954*, découverte d'une tumeur scapulaire G qui est enlevée : la biopsie porte le diagnostic de « sarcome alvéolaire des parties molles ».

On fera alors un traitement radiothérapique qui sera interrompu à la suite d'une fracture du col du fémur.

— En *avril 1954*, il reçoit 28 mgrs de Caryolysine.

— En *mai 1954*, traitement par Actinomycine ; total de 8.200 gammas à la dose journalière de 400 gammas. Elle sera très mal supportée, troubles digestifs (nausées, vomissements et anorexie) et stomatite malgré le traitement vitaminique associé. Par contre, légère amélioration des douleurs.

Départ du Service, mais décès le mois suivant.

OBSERVATION N° 32

Mlle ROU... Lucette, 26 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9404.

— Début *fin 1952* par une lassitude croissante.

— En *novembre 1953*, gros ganglion carotidien G (œuf de poule) et adénopathie médiastinale avec poussée thermique et prurit : biopsie porte le diagnostic de bacillose suivie d'un traitement adéquat.

— En *décembre 1953*, 6 séances de Radiothérapie font diminuer les adénopathies mais dyspnée, T° ondulante et prurit.

— En *février 1954*, cou et creux sus-claviculaires très empâtés, ganglions para-trachéaux D et hilaires G. 30 mgrs de Caryolysine donnent un nettoyage complet du médiastin et une amélioration cervicale.

— En *mai 1954*, bon E.G. mais augmentation de l'empâtement du creux sus-claviculaire G, petits ganglions mastoïdien et rétro-auriculaire G et petit ganglion axillaire G (noisette) ; légère anémie à 4.040.000 G.R.

Reçoit 6.700 gammas d'Actinomycine très bien supportée :

Diminution de l'empâtement sus-claviculaire et disparition de l'adénopathie axillaire G, pas de changement dans les autres territoires ; numération à 4.440.000 G.R. avec formule leucocytaire inchangée (polynucléose à 80 %).

— Entre *mai et juillet 1954*, 33 séances de Radiothérapie entrecoupée de 25 mgrs de Caryolysine, à cause de l'état cutané. A sa sortie, pas d'adénopathie nette, mais plénitude du creux sus-claviculaire G ; le médiastin est normal.

— En *janvier 1955*, E.G. excellent mais dyspnée d'effort et gros ganglion axillaire G avec toujours empâtement du creux sus-claviculaire du même côté.

Reçoit 2.600 r sur l'aiselle G qui font disparaître l'adénopathie.

— Actuellement va bien.

OBSERVATION N° 33

M. HER... Gabriel, 49 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 5564.

— Début en *juin 1950* par lassitude, T° et ganglions médiastinaux ; traitement bacillaire inefficace. Reçoit ensuite deux cures de Caryolysine.

— En *décembre 1950*, l'E.G. décline et des ganglions périphériques apparaissent : bon résultat radiothérapique.

— En *janvier 1952*, cure de 28 mgrs de Caryolysine.

— En *juin et octobre 1952*, nouvelles poussées évolutives traitées par 28 mgrs de Caryolysine, Radiothérapie et Chloronaphtine avec de bons résultats.

— En *avril 1953*, kyste sus-claviculaire D suppuré, traité par ponctions, Streptomycine et Rimifon.

— En *août 1953*, légère baisse de l'E.G. avec douleurs lombaires, pas d'atteinte vertébrale précise radiographique ; disparation des douleurs après Radiothérapie vertébrale.

— En *mai 1954*, reprise des douleurs lombaires basses (atteint radiologique de L-5), pas de ganglions.

Reçoit alors 5.000 gammas d'Actinomycine (400 gammas par jour) très mal supportée : stomatite, diarrhée et vomissements.

Malgré l'absence d'amélioration radiologique, les douleurs (non calmées par Radiothérapie) ont totalement disparu, mais réapparition progressive 15 jours après l'arrêt du traitement.

— Depuis cette date, E.G. oscillant mais stationnaire, traitements radiothérapiques successifs. Actuellement, essai de T.E.M.

OBSERVATION N° 34

Mme GRA... Françoise, 33 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 9380.

— *Antécédents* : En 1941, pleurite D avec adénopathie hilare et érythème noueux.

En 1951, dysthyroïdie minime.

— Début en *avril* 1953 par empâtement cervical avec adénopathie cervicale basse et sus-claviculaire. Grossesse concomitante.

— A partir de *septembre* 1953, dyspnée d'effort, toux quinteuse rebelle, prurit des membres inférieurs et T° entre 38°-39°.

— En *février* 1954, augmentation des symptômes précédents, léger œdème en pèlerine, masse médiastinale symétrique et rate de deux travers de doigts.

Reçoit 32 mgrs de Caryolysine suivie de Radiothérapie :

Amélioration subjective poursuivie avec Cortisone.

— En *mai* 1954, état inchangé, mis à part un petit épanchement du cul de sac pleural D.

Traitement par 6.200 gammas d'Actinomycine bien supportée : pas d'amélioration notable, si ce n'est une légère diminution de l'opacité médiastinale.

— Par la suite, E.G. reste bon avec cependant quelques poussées de dyspnée, traitées successivement jusqu'à décembre 1954, par 2 Mc de Radiophosphore, A.C.T.H., Radiothérapie avec succès important et trois cures de 10 mgrs de T.E.M.

— En *janvier* 1955, E.G. stationnaire avec toutefois asthénie importante, état subfébrile et opacité assez importante de la base D.

— Sort, après 25 mgrs de Caryolysine bien supportée, en bon E.G.

— Début *avril* 1955, baisse de l'E.G. avec T° entre 38°-39°, apparition de quelques ganglions cervicaux.

Reçoit à domicile 25 injections de 200 gammas d'Actinomycine (5.000 gammas) entraînant stomatite et chute des cheveux ; cependant, vers la 10^e piqûre, début de l'amélioration qui se poursuivra vers la disparition totale de la T° et des ganglions.

— Actuellement, va très bien.

OBSERVATION N° 35

M. DUB... Abraham, 58 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 8271.

— Début en *août* 1952, par asthénie et adénopathies axillaires bilatérales suivies de prurit, T° et amaigrissement. Bientôt adénopathies généralisées à tous les territoires superficiels avec rate et foie à trois travers de doigts : anémie à 3.630.000 G.R. avec polynucléose (80 %) et lymphopénie (2 %).

Une ponction ganglionnaire suivie d'une biopsie affirme la lymphogranulomatosé.

— En *mars* 1953, un traitement de Caryolysine (21 mgrs) améliore tous les symptômes et il est suivi de Radiothérapie complémentaire qui ne laissera persister qu'un petit ganglion axillaire D.

— En *décembre* 1953, nouvelle poussée ganglionnaire avec adénopathie abdominale découverte par rétro-pneumo-péritoine : traitement par Cortisone et 180 r de Téléradiothérapie qui font disparaître toutes les adénopathies périphériques et la rate.

— En *mai* 1954, nouvelle poussée évolutive non influencée par 31 mgrs de Caryolysine, mais au contraire T° ascendante et ondulante.

Cure de 6.600 gammas d'Actinomycine bien supportée, mais sans aucun résultat.

— Par la suite, deux prises de 2 Mc de Radiophosphore et 24 mgrs de Caryolysine n'auront pas plus de succès. Subitement, devant l'inefficacité du traitement et la baisse de l'E.G., le malade décide de partir de l'hôpital le 25 septembre 1954.

— Sans nouvelles depuis.

OBSERVATION N° 36

M. COR... Sébastien, 65 ans - RETICULO-SARCOME - N° 9552.

— Début en *novembre* 1953 par l'apparition progressive d'une masse cervicale D avec dyspnée croissante et crises d'essoufflement se terminant par toux et expectoration souvent striée de sang ; amaigrissement de 29 kgs en six mois. Par la suite, troubles dysphagiques avec régurgitations de pain et de viande.

— Le 30 *avril* 1954, pas de T°, mais dyspnée importante avec cornage, cyanose des extrémités.

Tuméfaction cervicale D s'étendant de l'angle du maxillaire au creux sus-claviculaire dont la biopsie (Dr Morel) hésite entre histiocyto-sarcome et sarcome réticulo-histiomonocytaire. A la radiographie pulmonaire : image infiltrative micronodulaire de la base pulmonaire D d'aspect infectieux.

— Sort du Service le 22 *mai* 1954, amélioré fonctionnellement par la Radiothérapie.

— Le 8 *juin* 1954, nouvelle hospitalisation :

Apparition de 2 hémoptysies à 2 jours d'intervalle avec reprise de la dyspnée et de la toux.

Masse cervicale D inchangée, mais élargissement important du médiastin.

Pas d'asthénie, polynucléose sanguine à 79 %.

Reçoit alors 24 mgrs de Caryolysine.

Puis cure de 7.800 gammas d'Actinomycine bien supportée à la dose de 400 gammas par jour : Amélioration fonctionnelle, éclaircissement du creux sus-claviculaire à la Radiographie, masse cervicale sans grand changement.

— Sans nouvelles depuis fin juillet 1954.

OBSERVATION N° 37

M. MAR... Mathieu, 34 ans - HISTIOCYTOSARCOME DU TIBIA - N° 10015.

— *Affection actuelle* : En novembre 1952, apparition d'une tumeur à la suite d'un traumatisme de l'extrémité sup. du tibia D.

— En juillet 1953, biopsie répond « ostéite fibreuse banale sans myéloplaxe ». Traitement radiothérapique.

— En septembre 1953, curetage et greffe du tissu spongieux iliaque qui rend la marche possible, mais les douleurs réapparaissent peu après.

— En mars 1954, chute sur la jambe qui entraîne une fracture (plâtre).

— En août 1954, curetage de la tumeur suivi début octobre de l'amputation au tiers inférieur de la cuisse droite.

— Entre temps, apparition de métastases pulmonaires pour lesquelles il est adressé dans le Service.

E.G. très médiocre ; T° oscillante.

Anémie.

Douleurs thoraciques.

— Après 3.000 gammas d'Actinomycine (200 gammas par jour) :

T° reste oscillante.

Aggravation de l'état pulmonaire et des douleurs thoraciques.

— Sort du Service avec un traitement à la Cortisone.

— Décès fin octobre 1954.

OBSERVATION N° 39

M. FRA... Félix, 55 ans - NEOPLASME BRONCHIQUE - N° 9801.

— Début en décembre 1953 par point de côté scapulo-huméral gauche avec essoufflement et douleurs à type d'angor, baisse de l'E.G. avec anorexie et asthénie.

— En mars 1954, voix bitonale.

— En juin 1954, diagnostic de néoplasme bronchique G avec paralysie récurrentielle et phrénique ; il reçoit alors un traitement radiothérapique.

— En juillet 1954, il rentrera dans le Service et, trois mois de suite, recevra 32 mgrs de Caryolysine sans effet notable, en même temps qu'A.C.T.H. puis Cortisone.

— En octobre 1954, il recevra 6.100 gammas d'Actinomycine très bien supportée, mais sans effet appréciable.

— Par la suite, essais infructueux de Colchicine et de Purinéthol.

— Début janvier 1955, il sortira mourant du service après une cachexie progressive.

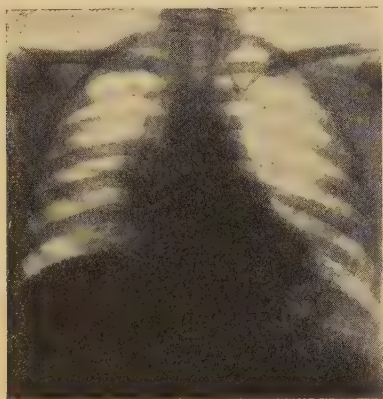
OBSERVATION N° 39

M. PET... Eugène, 47 ans - RETICULOSARCOME PROBABLE - N° 9269.

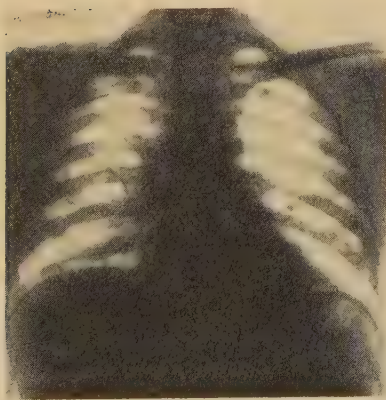
— En août 1953, apparition d'un point douloureux thoracique, de névralgies cervico-brachiales D, avec T° à 40° et image arrondie du médiastin.

— En octobre-novembre 1953, il reçoit un traitement radiothérapique : 7.800 r sur une adénopathie du carrefour inter-bronchique.

— En janvier 1954, 29 mgrs de Caryolysine.



Obs. n° 39 : R.P. du 9-X-1954



Obs. n° 39 : R.P. du 30-XI-1954

— En *octobre 1954*, réapparition des douleurs de l'épaule et du bras droit, toux, dyspnée d'effort, baisse de l'E.G. avec amaigrissement ; pas de ganglions périphériques, pas de rate, mais atteinte médiastinale D et G, légère anémie à 4.420.000 G.B.

— Il reçoit 7.200 gammas d'Actinomycine très bien supportée : les adénopathies médiastinales fondent littéralement.

— Il sort du Service en décembre 1954 en excellent E.G. avec une numération globulaire normale.

— Actuellement, va bien.

OBSERVATION N° 40

Mme COM... Georgette, 25 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 7177.

— Débu en *décembre 1950* par « mauvaise grippe » au cours de laquelle apparaît une adénopathie axillaire D très inflammatoire qualifiée de lipomc (?).

L'E.G. s'améliore en 1951, permettant la reprise du travail.

— En *janvier 1952*, épisode pulmonaire banal, mais persistance de l'adénopathie axillaire D et apparition d'une adénopathie sus-claviculaire D dont la biopsie affirme la lymphogranulomatose. La Radiothérapie (11.000 r) fait disparaître tous les ganglions périphériques en juillet 1952.

— Jusqu'en *octobre 1953*, E.G. excellent sans traitement. A ce moment, apparition de nausées, de vomissements, de toux, de poussées fébriles et d'amaigrissement.

— En *septembre 1954*, augmentation de l'asthénie, de l'anorexie, de la T° ; petite adénopathie carotidienne D (3 noisettes), rate de deux travers de doigts, légère anémie et élévation des gammas-globulines à l'électrophorèse sanguine, pas d'adénopathie médiastinale.

— En *octobre 1954*, 11 mgrs de Caryolysine très mal supportée, puis deux séances de Radiothérapie splénique arrêtée à cause de la T° et du mauvais E.G.

— Début *novembre 1954*, Actinomycine à doses journalières alternées de 200 et 400 gammas avec un total de 5.400 gammas, bien supportée malgré une stomatite à type de Muguet dont la culture a montré la présence de « candida albicans » ; traitement associé de 200 mgrs de Cortisone et de perfusions de sang tous les 4 ou 5 jours. Au début du traitement, E.G. très médiocre avec T° à 39° 5-40°, ballonnement abdominal douloureux, pas d'adénopathie notable et anémie à 2.300.000 G.R.

Aucun résultat de la cure d'Actinomycine, bien que la T° soit tombée après quelques jours de traitement et soit remontée par la suite ; maintien de l'anémie autour de 1.800.000 G.R.

— Par la suite, essais infructueux d'A.C.T.H. et de Butazolidine.

— Décès début décembre 1954.

OBSERVATION N° 41

Mme CAP... Catherine, 63 ans - RETICULOSARCOME - N° 9831.

— En *mai 1954*, début par des nodules disséminés à la poitrine, au dos, à la fesse D, à la région pariétale D, douloureux à la palpation et peau ecchymotique.

T° à 38°, légère atteinte de l'E.G. Ni rate, ni foie, ni ganglions.

Ponction tumorale diagnostique un « réticulo-sarcome ».

Cortisone et Caryolysine (26 mgrs) ont un effet minime, mais par contre grande sensibilité à la Radiothérapie malgré l'apparition d'adénopathies sous-maxillaires D.

— En *octobre 1954*, la T° fait arrêter la Radiothérapie. Caryolysine (29 mgrs) et T.E.M. (10 mgrs) ont un effet transitoire sur la T°, mais apparition de nouvelles tuméfactions cutanées (épaule G, rein, front).

— En *novembre 1954*, en même temps que la Radiothérapie, traitement par 6.000 gammas d'Actinomycine bien supportée malgré un épisode diarrhéique fugace.

— En *décembre 1954*, départ du Service avec un examen clinique négatif, sauf la persistance d'un petit nodule sous-cutané mammaire externe D.

— En *mars 1955*, récurrence ganglionnaire sous et rétro-glandulo-maxillaire avec adénopathie inguinale D déjà irradiée et T° oscillante (38°-40°).

T.E.M. (15 mgrs) sans action sur la T°, mais régression des adénopathies cervicales.

— Décès subit (fin mars) dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

— Après vérification : envahissement réticulo-sarcomateux du foie et de la rate.

OBSERVATION N° 42

M. MAG... Lambert, 46 ans - SARCOMATOSE LYMPHOBLASTIQUE - N° 9470.

— En *janvier 1954*, asthénie, amaigrissement massif et ganglions sous-maxillaires rapidement généralisés. Présence d'ascite hémorragique avec gros foie, sans rate perceptible. Une biopsie ganglionnaire fait porter le diagnostic de « sarcome lymphoblastique » après avoir porté le diagnostic de lymphose sur une ponction ganglionnaire et une numération à 125.000 G.B., montrant 95 % d'éléments lympho-monocytaires.

— En *avril 1954*, Radiothérapie épigastrique, inguinale G et téléroentgenthérapie du tronc. Amélioration de l'E.G. et diminution des ganglions.

— En *juin et juillet 1954*, deux cures successives de 10 mgrs de T.E.M. : pas d'amélioration.

— En *octobre 1954*, nouvelle hospitalisation avec d'énormes masses ganglionnaires de tous les territoires périphériques et une ascite en augmentation, une anémie discrète à 4.00.000 de G.R. et 79.200 G.B. avec lymphocytose à 96 %.

Il reçoit 34 mgrs de Caryolysine avec nette amélioration.

— *Fin novembre-début décembre 1954*, il recevra 8.100 gammas d'Actinomycine, très bien supportée, associée à de la Cortisone.

— Il sort du Service le 13 décembre 1954, en bon E.G. et les adénopathies ont fondu. Par contre, l'anémie est toujours à 4.000.000 de G.R. mais 161.000 G.B. avec 97 % d'éléments lympho-monocytaires souvent atypiques.

— Sans nouvelles depuis cette date.

OBSERVATION N° 43

Mlle FA... Augusta, 25 ans - LYMPHOGRANULOMATOSE - N° 10131.

— Début en *février 1952* par prurit.

— En *juillet 1952*, ganglions axillaires bilatéraux et cervicaux D où la ponction diagnostique une lymphogranulomatose. Asthénie, amaigrissement et T° à 38°.

Caryolysine et Radiothérapie avec légère amélioration.

— En *février 1953*, Radiothérapie axillaire D avec action favorable.

— En *août 1954*, douleurs du mollet G (déjà apparues en juin 1953) avec zone bleuâtre suivie d'ulcération, plaque inflammatoire et indurée sus-malléolaire D, syndrome douloureux abdominal post-prandial tardif, ganglions axillaires D (mandarine) et sus-claviculaires bilatéraux minimes, tuméfaction du sein droit, rate perçue, asthénie, anorexie et T° subfébrile.

— Traitement radiothérapique sur le mollet G, l'aisselle D et le creux sus-claviculaire G avec un résultat minime.

— En *décembre 1954*, traitement à l'Actinomycine : 6.400 gammas, bien supportés. Entre temps, l'escarre du mollet G était tombé, entraînant une intervention locale de propreté avec greffe cutanée.

— Début *février 1955*, sort du Service avec un E.G. excellent, aucune adénopathie périphérique, infiltration diffuse du sein D persistante ; état parfait de la greffe de la jambe.

— En *mars 1955*, extension de la plaque cutanée sus-malléolaire D, présence de deux petits nodules du sein D infiltré.

Excellent résultats de 27 mgrs de Caryolysine sur ces deux nodules qui réapparaîtront rapidement cependant et sur lesquels la Radiothérapie aura le même effet favorable. En même temps, Radiothérapie sur les atteintes musculaires des deux jambes.

— Actuellement, E.G. excellent, pas d'adénopathie périphérique, sauf les deux nodules en régression du sein D, état stationnaire des manifestations cutanées des jambes.

OBSERVATION N° 44

M. PAS... Claude, 47 ans - RETICULO-HISTIOCYTO-SARCOME - N° 6832.

— Début pendant l'hiver 1950 par alternation de constipation opiniâtre et de diarrhée.

— En *avril 1951*, œdème du bras G, du cou, de la face et de l'hémi-thorax G avec T° et ganglions axillaires G.

— En *juin 1951*, épanchement pleural G avec quelques ganglions. La biopsie diagnostique un réticulo-histiocytosarcome.

Radiothérapie thoracique et de l'aisselle G (11 séances) et Caryolysine.

— En *novembre 1951*, bon E.G., adénopathie médiastinale D sans dyspnée ni T°, mais circulation collatérale de l'hémi-thorax G; pas d'adénopathies périphériques sensibles.

Radiothérapie (15 séances) avec amélioration médiastinale.

— En *mai 1952*, adénopathies cervicales bilatérales et axillaires D qui fondent par la Radiothérapie (18 séances) et 9 injections I.M. de Chloro-
naphtine.

— En *février 1954*, troubles du transit intestinal avec douleurs, nombreux petits ganglions inguinaux bilatéraux, rien dans les autres territoires superficiels. Un rétro-pneumo-péritoine montre une masse (orange) pré et latéro-vertébrale G bombant dans la clarté gastrique.

Reçoit 28 mgrs de Caryolysine et de la Radiothérapie épigastrique avec une grosse amélioration.

— En *juillet 1954*, va bien après Radiothérapie thoracique et abdominale.

— En *septembre 1954*, baisse de l'E.G. et dysphagie intense, pas d'adénopathie périphérique notable.

14 mgrs de Caryolysine, Cortisone et Radiothérapie.

— En *janvier 1955*, E.G. effroyable avec amaigrissement, algies diffuses, dyspnée, dysphagie, œdème du M.I.G., envahissement des deux régions hilaires pulmonaires et épanchement pleural G.

Radiothérapie et T.E.M. sans succès.

Cure de 8.200 gammas d'Actinomycine très mal supportée au point de vue muqueuses.

— Départ le 15 février 1955 dans un état désespéré; mais il revient le 22 mars 1955 avec un E.G. très médiocre, des S.F. identiques, une extension des lésions pulmonaires.

— La famille emmène le malade huit jours après sans qu'on puisse intervenir.

POSOLOGIE

Le produit que nous avons employé au cours de nos traitements a toujours été l'ACTINOMYCINE C, commercialisée sous le nom de SANAMYCINE.

Lors de nos premiers essais en thérapeutique clinique, les données posologiques ne nous étaient pas très familières, aussi avons-nous associé à la posologie qui nous avait été recommandée par les auteurs allemands, les données qui pouvaient nous être fournies par la surveillance biologique de nos premiers malades traités, en essayant de découvrir le seuil de toxicité de ce produit. Sans parler pour le moment de cette surveillance biologique et des incidents ou accidents relatifs à cette thérapeutique dont nous reparlerons par la suite, quelles ont donc été les posologies journalières et totales employées ?

Disons sans attendre que, sans suivre une posologie rigoureuse en tenant compte du poids du malade, cette dépendance nous est apparue primordiale en remarquant la fréquence beaucoup plus grande des incidents chez les femmes que chez les hommes, le poids des premières étant en général inférieur à celui des hommes. Toutefois, il nous est impossible de donner une posologie exacte rapportée au kilogramme de poids.

Comment avons-nous donc conduit notre traitement ? Comme il était recommandé, l'injection a toujours été faite par la voie intra-veineuse en évitant la voie intra-musculaire ou sous-cutanée qui avait pu être préconisées lors des premiers essais : nous avons toujours pris soin de ne jamais injecter de produit en dehors de la veine, ayant toujours présent à la mémoire les accidents locaux dus aux substances cytostatiques ou cytolytiques, telles que la Moutarde à l'azote; à ce sujet, il faut signaler que nos injections n'ont jamais été suivies, comme il est coutume de le faire pour cette dernière, de lavages de l'endo-veine avec du sérum physiologique.

Nous avons toujours commencé par tâter la susceptibilité du malade : aussi, la première injection et très souvent les deux premières étaient faites à la dose de 200 gammas d'ACTINOMYCINE C dissoute dans 5 cc. de sérum physiologique. Ensuite, les doses étaient portées à 300 ou 400 gammas par jour chez l'adulte. Si, au début, tous nos malades adultes, hommes et femmes, ont reçu des doses journalières de 400 gammas, à la lueur des incidents dont nous aurons à reparler et qui ont été beaucoup plus fréquents chez la femme, pour cette dernière la posologie n'a pas dépassé 300 gammas par jour, soit 300 gammas tous les jours, soit des doses alternées de 400 et de 200 gammas. Ainsi, tous les traitements ont pu être poursuivis entre 15 et 30 jours sans accidents majeurs. Les doses totales s'étalent donc pour un traitement complet entre 5.000 et 11.900 gammas, mais la moyenne de la majorité des traitements est de 8 à 9.000 gammas, qui paraissent les doses efficaces nécessaires. Nous voyons donc que ces doses journalières et totales sont nettement supérieures à celles préconisées lors des expérimentations antérieures.

Quant à la posologie chez l'enfant, nous n'avons pas pu arrêter de doses bien définies, n'ayant pu traiter que deux enfants. Chez l'un de 4 mois (Obs. XIII), nous avons fait 50 gammas par jour ; malheureusement, l'état de l'enfant étant devenu très alarmant après 650 gammas (diarrhée, déshydratation et ictère intenses), nous avons dû arrêter le traitement sans pouvoir définir exactement le rôle de l'ACTINOMYCINE ou de la maladie dans l'aggravation de son état. Chez un autre enfant de 4 ans (Obs. IX), dont nous aurons l'occasion de reparler plus longuement, nous avons pu faire sans incidents très importants des doses de 200 gammas par jour, puis tous les deux jours, pendant une longue période, puisqu'il reçut d'abord une première cure de 3.200 gammas, puis une deuxième cure de 5,200 gammas à intervalle très rapproché.

D'après notre expérience, il nous a donc semblé que la marche à suivre pouvait être la suivante : chez l'adulte, 400 gammas par jour chez l'homme de poids normal, et 300 gammas chez la femme et l'homme amaigri ; chez l'enfant, on emploiera des demi-doses, soit 150 à 200 gammas entre 10 et 15 ans et, dans la première enfance, des doses de 100 gammas ne semblent pas être toxiques.

En général, le traitement doit être poursuivi pendant trois semaines, parfois raccourci ou prolongé suivant la tolérance du malade. Toutefois, un minimum d'une dizaine de jours de traitement paraît nécessaire pour juger de son efficacité. D'autre part, la prolongation du traitement dans le temps semble avoir beaucoup moins d'inconvénients que l'augmentation des doses journalières. C'est ainsi que, chez quatre malades (Obs. V, IX, X et XXXIV), nous avons pu instituer à intervalles relativement rapprochés plusieurs cures avec le même résultat favorable, sauf dans un cas et sans incidents plus importants que ceux présentés lors de la cure initiale.

Puisque nous avons parlé de tolérance, quels critères avons-nous donc suivis pour déterminer celle-ci et quels sont les inconvénients présentés par la méthode ?

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Lorsque nous avons mis en œuvre les premiers traitements, les données que nous avions sur la tolérance et sur les accidents possibles étaient très réduites, d'autant plus que les doses instituées par nous étaient largement supérieures à celles employées antérieurement. Nous avons donc essayé de définir la dose maxima bien tolérée. Pour arriver à cette notion, nous avons donc surveillé systématiquement et très régulièrement certaines constantes biologiques.

Ayant à faire à une substance s'attaquant à la cellule, les premiers accidents qui étaient à craindre étaient de nature sanguine : aussi, tous les deux jours, une *numération globulaire* (rouge et blanche) avec *dosage de l'hémoglobine* fut pratiquée au cours de tous nos traitements. Nous pouvons donc ainsi affirmer que pas une seule fois nous avons pu déceler une chute importante des globules rouges, imputable à la thérapeutique ; par contre, dans certains cas, une remontée globulaire s'amorça sans toutefois être très spectaculaire : amélioration spontanée ou thérapeutique ? nous ne pouvons conclure. De même, nos malades ne présentèrent jamais de baisse des globules blancs et la formule leucocytaire pratiquée à intervalles plus ou moins éloignés ne montre aucune modification notable, si ce n'est dans un sens favorable, l'amélioration sanguine allant de pair avec l'amélioration clinique, c'est-à-dire diminution de la lignée granuleuse au profit de la lignée lymphocytaire. Ainsi donc l'ACTINOMYCINE ne semble faire encourir *aucun risque d'agranulocytose* contrairement aux autres thérapeutiques classiques.

Parallèlement, toutes les semaines, un *dosage de prothrombine* fut effectué : là aussi, pas une seule fois une chute sensible de cet élément ne fut constatée. On ne peut donc pas retenir une atteinte hépatique médicamenteuse toxique même chez les malades présentant un taux de Prothrombine relativement bas (aux environs de 60 à 70 %), dû à l'atteinte hépatique par la maladie en cause. Il faut cependant signaler quatre cas d'ictère, imputables vraisemblable-

ment à la maladie elle-même, tous ces malades ayant évolué très rapidement vers une issue fatale dans un tableau d'amylose.

Enfin, un dernier examen fut fait de façon hebdomadaire, la *cytochimie urinaire*. Ce dernier examen se révéla lui aussi négatif : en cours de traitement, on ne constata jamais d'albuminurie, ni de cylindrurie, qui auraient évoqué une atteinte rénale.

Nous devons dire que tous ces examens suivis, répétons-le, très régulièrement chez la première moitié des malades traités, et demeurant non perturbés, nous n'avons pas cru utile, par la suite, de les répéter aussi souvent ; cependant les résultats ultérieurs furent identiques toutes les fois que les examens furent pratiqués.

Ainsi, aucune atteinte sanguine (surtout aucun risque d'agranulocytose), rénale ou hépatique, ne semblent à craindre. Il en va tout autrement pour les muqueuses où des incidents divers furent bientôt constatés.

Tout d'abord, les malades présentèrent des troubles du transit intestinal à type de *diarrhée* : nous en avons relevé 6 cas, soit 13,8 % des malades traités avec un pourcentage identique chez les hommes et chez les femmes (13,8 % et 13,3 %). Dans tous les cas, elle fit son apparition chez des malades en très mauvais état général ; mais, quand elle fut assez intense pour commander l'interruption du traitement, elle céda très rapidement après cet arrêt et le traitement put même être repris après 3 ou 4 jours de suspension. De même, dans les cas où la thérapeutique malgré tout fut poursuivie, la diarrhée disparut avec la fin de la cure. Un cas cependant a fait exception à cette règle : un nourrisson de 4 mois (Obs. XIII), malgré l'arrêt de l'ACTINOMYCINE, mourut dans un état de déshydratation intense avec hématuries, ictère et surtout diarrhée gravisime.

Un autre accident est apparu beaucoup plus constant sous la forme d'une *stomatite gengivo-buccale*, aphteuse ou ulcéraire, parfois étendue au bord lingual et, dans ce dernier cas, très souvent en regard d'une dent cariée. Une seule fois (Obs. XXXX), cette stomatite prit la forme d'un muguet et ce fut aussi la seule fois où un prélèvement fut fait pour examen qui révéla la présence de « *candida albicans* ». Ainsi, nous avons pu relever 14 fois cet incident, soit un taux de 31,8 % : mais ici la fréquence est moindre chez les hommes (24,1 %) que chez les femmes (46,6 %). Il est intéressant aussi de signaler que le même incident se répéta chez deux malades (Obs. IX et X).

au cours de cures successives. Cependant, comme pour la diarrhée, l'évolution fut la même : la stomatite céda rapidement à l'arrêt de la médication et rares sont les cas où il fallut suspendre le traitement avec toujours la possibilité de sa reprise après 3 ou 4 jours d'arrêt ; en général, cet arrêt nous fut imposé lorsqu'il existait déjà une stomatite antérieure aggravée par le traitement entrepris. Par contre, une malade (Obs. XXXIV) présenta des accidents au cours d'une deuxième cure d'ACTINOMYCINE avec des doses moins fortes, alors qu'elle avait admirablement supporté une première cure plus intense.

Enfin, un dernier incident beaucoup moins fréquent, mais qui paraît cependant réel, est la *chute partielle et transitoire des cheveux* ; elle fut retrouvée chez 4 malades, soit un pourcentage de 9,1 %, avec une répartition toujours inégale entre les femmes et les hommes : 13,3 % chez les premières contre 6,9 % chez ces derniers. Comme précédemment, l'évolution fut toujours la même, mais cependant l'arrêt de la chute des cheveux fut un peu plus longue à intervenir que la disparition des autres accidents. La répétition de cet incident se retrouva chez les mêmes malades au cours de cures successives (Obs. IX et X).

Ces trois accidents ont ainsi présenté un point commun : tous sont apparus dans la seconde moitié du traitement et surtout dans les derniers jours de la cure. Ils semblent donc liés à l'atteinte du seuil d'intolérance propre à chaque malade, fait que viendrait encore confirmer la possibilité de reprise de la thérapeutique après quelques jours d'arrêt, lorsque le produit a été éliminé. Mais, cependant, ils sont sans doute de même nature que les accidents identiques provoqués par les divers antibiotiques couramment employés.

Ainsi, les phénomènes diarrhéiques mis à part, la fréquence des stomatites et de la chute des cheveux est nettement supérieure chez les femmes. Il paraît donc possible de faire un rapprochement entre doses totales et poids du malade, les femmes traitées étant en principe d'un poids inférieur à celui des hommes et, par suite, le seuil d'intolérance étant atteint plus rapidement chez elles. Il faut encore ajouter que le taux d'accidents chez les hommes adultes est en réalité moins important que celui que nous avons donné antérieurement, car deux enfants de quatre mois et de quatre ans ayant présenté des accidents sont classés parmi ceux-ci.

La stomatite paraît donc l'inconvénient majeur de l'administration d'ACTINOMYCINE ; mais la question peut se poser d'essayer d'enrayer ces accidents par un traitement préventif. Après avoir constaté les premiers cas d'atteinte des muqueuses buccales ou intestinales, systématiquement nous avons donné à tous nos malades en cure actinomycinique un *complexe vitaminique B* et du *Panthénol* per os et quelques rares fois en injections intra-musculaires. Ceci n'a pas empêché cependant l'apparition de ces inconvénients chez quelques-uns d'entre eux. Faut-il en conclure l'inutilité totale de ces médications accessoires ? La question ne peut être tranchée rigoureusement. Peut-être ont-ils empêché l'apparition de ces accidents chez certains malades ou bien les ont-ils diminués en intensité et en durée chez ceux qui les ont présentés. La repousse des cheveux de nos malades s'est produite alors qu'ils suivaient toujours un traitement de Panthénol.

Ainsi, les accidents que nous venons de décrire sont les seuls qui se sont produits au cours de nos traitements. Cependant, il faut encore signaler les très rares incidents d'*injection péri-veineuse* de quelques gouttes de produit. Dans un cas (Obs. IX) des nodules un peu durs mais peu douloureux sont apparus aux points de piqûre. Leur régression a été assez longue, mais il ne s'est jamais produit de phénomènes nécrotiques. Dans un autre cas (Obs. XXXIV), une légère rétraction tendineuse douloureuse au pli du coude a nécessité quelques séances d'ultra-sons avec un résultat très favorable ; cette rétraction tendineuse s'était d'ailleurs produite à retardement après l'arrêt du traitement. Toutefois, l'intensité de l'action irritative locale ne peut être comparée à celle qui a pu être provoquée par l'ypérite nitrée qui entraîne très souvent des phénomènes de nécrose.

En résumé, après cette étude, il apparaît qu'aucun des incidents rencontrés, en tête desquels il faut mettre la stomatite, ne doivent contre-indiquer l'emploi de cette médication nouvelle. La tolérance de l'ACTINOMYCINE C, même à doses assez élevées, semble très satisfaisante et sans vouloir préjuger des résultats obtenus, elle est une thérapeutique beaucoup mieux supportée que la Moutarde à l'azote, surtout dans les heures suivant immédiatement l'injection où nausées, vomissements et vertiges ont été pour ainsi dire absents, contrairement aux troubles présentés par cette dernière.

RESULTATS DU TRAITEMENT

DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

Rappelons tout d'abord que, dans ce groupe de 23 malades, nous n'avons traité initialement par cette méthode qu'un seul sujet (Obs. XV) qui présentait d'ailleurs une forme très maligne du point de vue histologique et qui fut rapidement mortelle après un mois et demi d'évolution. Tous les autres malades, évoluant depuis un à huit ans, avaient tous reçu des séries plus ou moins nombreuses et rapprochées des diverses thérapeutiques classiques.

Pour essayer d'établir des conclusions valables sur l'efficacité du traitement, nous nous sommes basés sur un certain nombre de symptômes les plus constants de la maladie : état général, température, adénopathies périphériques, atteinte médiastino-pulmonaire et, accessoirement, ganglions abdominaux, rate, foie et douleurs diverses. Comme tous nos malades ne présentaient pas l'ensemble de cette symptomatologie et malgré le nombre relativement restreint de nos traitements, nous essayerons cependant d'avancer quelques pourcentages d'amélioration par rapport au nombre réel des symptômes présentés ; enfin, il sera sans doute très utile de discuter plus longuement quelques observations.

Voyons donc tout d'abord les modifications de l'état général et de la température sous l'action de la thérapeutique. Ces deux symptômes ne semblent pas devoir être dissociés, car toujours chez les mêmes malades une baisse notable de l'état général allait de pair avec une élévation de la température. De plus, comme nous le verrons, les résultats sont à peu près identiques quoique, en général, le retour à la normale de la température soit un peu moins probant que l'amélioration de l'état général. Chez les hommes, cinq améliorations nettes sont à relever dont une, en particulier, plus spectaculaire (Obs. V) : très rapidement reprise d'un bon état général, augmentation de poids de 4 kgs et apyrexie totale, après avoir présenté

une température irrégulière pendant un an et demi (grandes oscillations thermiques) non influencée par tous les traitements antérieurs. Par contre, une deuxième cure, ainsi que chez un autre malade (Obs. I) fut inefficace lors d'une rechute. Chez un autre malade (Obs. VI), le clocher thermique fut décapité brutalement quelques jours après l'institution de la thérapeutique et il ne présenta plus alors que des sueurs très minimales comparativement à leur importance avant la mise en œuvre du traitement. A l'opposé de cette action favorable, quatre malades n'en tirèrent aucun bénéfice.

Chez les femmes, les améliorations, principalement de l'état général, furent en général plus nettes encore et surtout beaucoup plus constantes : c'est ainsi que nous avons constaté six améliorations évidentes contre seulement deux échecs (une de ces malades mourut très rapidement après une évolution de 8 ans, avec un syndrome amyloïde terminal). Il faut signaler ici l'effet remarquable chez une malade (Obs. XXIX), qui nous arriva dans un état effroyable et qui, un mois après le début du traitement sans autre thérapeutique, présentait un état général très satisfaisant qui, malheureusement, ne se maintint que trois semaines. La même action favorable fut retrouvée lors de trois cures successives chez une jeune malade (Obs. X), dont nous aurons l'occasion de parler plus longuement.

Ainsi, sur ce chapitre, nous rejoignons les conclusions antérieures faites à l'étranger : amélioration notable de l'état général, mais en plus nous dirons que l'action, quoique moins nette, se fit aussi sentir sur la température et que ces deux actions paraissent beaucoup plus constantes chez les femmes. En effet, nous avons eu huit améliorations sur dix femmes traitées contre cinq sur neuf chez les hommes, ce qui donne une amélioration globale de 13 malades sur 19 en traitement (soit un pourcentage voisin de 7 sur 10).

Comment se présentait cette amélioration de l'état général ? C'était tout d'abord une impression subjective de mieux-être avec diminution de l'asthénie, reprise des forces et de l'appétit et réapparition d'un certain goût à des activités mineures. Par ailleurs, on a pu noter aussi une diminution importante de l'anorexie, ayant parfois entraîné une reprise de poids notable. Souvent aussi cette amélioration fonctionnelle était due à des régressions de masses médiastino-pulmonaires entraînant une diminution de la gêne respiratoire et de la toux, facteurs influençant très largement l'état général.

Bien que la température soit un symptôme concret, l'appréciation des modifications de l'état général reste sujet à caution, aussi nous verrons maintenant ce qu'il est advenu des *ganglions périphériques* : nous avons classé comme résultat satisfaisant les régressions de moitié environ.

Chez les hommes, 4 améliorations certaines (Obs. I, XIX, XXV, XXVI), dont deux minimales cependant étant donné le peu d'importance des adénopathies, sont apportées à l'actif de la méthode. L'état ganglionnaire ne fut pas influencé chez six malades et, à l'opposé, malgré une amélioration de l'état général, de la température et de l'atteinte médiastino-pulmonaire, un malade (Obs. XVI) présenta, pendant la cure actinomycinique, une légère poussée ganglionnaire pour laquelle une origine dentaire fut cependant discutée.

Chez les femmes, l'opportunité de cette thérapeutique fut encore plus facilement appréciée : les effets furent à la fois beaucoup plus constants et plus importants ; c'est ainsi que nous pouvons chiffrer à huit (Obs. VIII, X, XX, XXIV, XXVII, XXXII, XXXIV, XXXXIII) le nombre des améliorations importantes contre seulement deux malades chez lesquels les adénopathies furent nullement influencées (Obs. XXIX et XXXX) et, en outre, une autre malade (Obs. XI) chez laquelle l'affection continua à s'aggraver de façon fatale après huit ans d'évolution. Pour toutes les malades favorablement influencées, la diminution des ganglions s'étend de leur réduction de moitié à leur disparition totale. Il faut signaler aussi l'Obs. X, chez laquelle, après une amélioration sensible après une première cure, et qui s'accrut par la suite en dehors de tout traitement, une deuxième cure permit le nettoyage complet de tous les territoires ganglionnaires périphériques. Une autre malade (Obs. XXXIV), qui avait bénéficié d'une façon bien minime d'une première cure d'Actinomycine, reçut à domicile un second traitement à doses plus faibles (5.000 gammas au lieu de 6.200), à l'occasion d'une rechute assez sévère avec mauvais état général, grosse température et ganglions cervicaux, alors que précédemment elle ne présentait qu'une atteinte médiastino-pulmonaire ; rapidement, la température tomba, entraînant la reprise d'un bon état général, mais surtout la disparition de ses adénopathies cervicales fut totale.

Ainsi, globalement, les résultats peuvent se chiffrer ainsi : 12 améliorations de l'état ganglionnaire, et parfois avec une disparition complète des ganglions, sur 22 malades traités, soit plus de la moitié

de succès. Et, malgré le petit nombre de cas traités, si nous répétons ce calcul suivant les sexes, nous trouvons 8 cas favorables sur 11 chez les femmes (presque les $3/4$) et 4 sur 11 chez les hommes (un peu plus du tiers) : la différence d'efficacité est donc des plus nettes, allant du simple au double suivant le sexe, comme nous l'avons déjà trouvé précédemment.

Si les résultats sur les ganglions périphériques furent tout de même relativement favorables, comme l'avaient déjà relatés certains expérimentateurs, nos résultats sur les *adénopathies médiastinales* sont loin d'être aussi bons ; comme toujours, nous retrouvons encore les succès beaucoup plus constants chez la femme : une seule amélioration certaine (Obs. XVI), encore qu'elle n'ait pas été spectaculaire, a pu être décelée chez les hommes. Par contre, sur 6 femmes présentant des masses médiastinales, 3 ont vu cette opacité diminuer de façon sensible. L'efficacité de la thérapeutique sur cette localisation profonde se traduit donc dans la proportion de trois à un en faveur du sexe féminin, ce qui, malgré notre matériel expérimental réduit, est tout de même de valeur significative.

Au total, quatre malades sur douze (soit le tiers) ont vu leur médiastin s'améliorer. A quoi peut tenir cette différence d'efficacité entre les ganglions superficiels et profonds ? Il est très difficile de le dire, mais peut-être le seul examen radiographique thoracique, standard ou tomographies, ne nous renseigne-t-il pas assez fidèlement et qu'il existe peut-être des améliorations anatomiques sensibles non révélées par la radiographie. Toutefois, nous devons cependant rester sur cette conclusion déjà formulée : en général, les adénopathies médiastinales sont beaucoup moins favorablement influencées que les adénopathies périphériques par le traitement Actinomycinique.

Le problème s'est avéré différent quand les malades présentaient une *atteinte parenchymateuse pulmonaire* et parfois *pleuro-parenchymateuse* souvent associée à un élargissement du médiastin. Sur un total de dix sujets, cinq (soit la moitié) ont présenté un éclaircissement important de leur opacité pulmonaire, le plus souvent des bases, amélioration allant parfois presque à la restitution *ad integrum* du poumon. Et, dans cet ordre d'idée, c'est encore le sexe féminin qui en a tiré le bénéfice le plus constant et le plus large : trois améliorations (Obs. X, XX et XXIV) sur cinq chez celles-ci contre deux (Obs. V et XVI) sur cinq chez les hommes ; et plus que les chiffres, l'importance de la clarification parenchymateuse est à signaler : aussi

faut-il mettre en évidence ces trois observations. La première (Obs. X) présentait une opacité totale de tout l'hémi-thorax droit et une opacité moindre de la base gauche : après une première cure, le poumon droit s'est totalement nettoyé tandis que le poumon gauche s'améliorait nettement, mais beaucoup plus faiblement ; l'amélioration s'est poursuivie par la suite en dehors de tout traitement, puis après deux nouvelles cures d'Actinomycine ; il est cependant resté une grisaille de la base droite et une opacité plus homogène paracardiacque droite qui, elle, est peut-être d'origine ganglionnaire. Pour les deux autres observations (Obs. XX et XXIV), l'intérêt réside non pas spécialement dans l'importance de l'amélioration, mais surtout dans la poursuite de l'éclaircissement pulmonaire dans les semaines qui suivirent l'arrêt du traitement actinomycinique sans aucun autre traitement (rayons X ou nitrogène). Ainsi faut-il faire une nette différence de sensibilité entre les lésions ganglionnaires médiastinales et les lésions parenchymateuses pulmonaires pures en donnant la priorité à ces dernières.

Il reste maintenant à étudier tout un groupe de symptômes sur lesquels l'action thérapeutique ne peut être absolument précisée. Certes, le volume splénique a pu parfois régresser (Obs. X). Dans ce cas, il en était de même du foie. Dans plusieurs cas, des ganglions abdominaux profonds ont pu être décelés par rétro-pneumopéritoine : mais, par la suite, leur évolution ne put pas être définie, ne voulant pas faire subir à des malades à l'état général assez médiocre cet examen assez pénible. Une fois (Obs. I), de violentes douleurs abdominales furent calmées au cours de la cure d'Actinomycine, mais leur réapparition fut très rapide (8 à 10 jours après la fin du traitement). Une autre fois (Obs. XXXIII), de violentes douleurs lombaires basses, vraisemblablement dues à une atteinte lymphogranulomateuse de la colonne vertébrale objectivée par des radiographies, disparurent dans les premiers jours du traitement, mais elles aussi réapparurent rapidement sans aucune amélioration radiographique osseuse. Enfin, aucune conclusion ne peut être fournie au sujet de la régression ou de la disparition du prurit, élément trop inconstant et en général relativement bénin chez nos malades.

Pour être complet et surtout pour juger plus valablement de l'efficacité thérapeutique, aurait-il fallu matérialiser l'évolution favorable par quelques examens de laboratoire et en particulier par les *ponctions ganglionnaires* répétées au cours du traitement. Cet examen

n'a pas été pratiqué systématiquement avant et après traitement : fait dans un seul cas (Obs. X) l'étalement ganglionnaire ne se montra plus typique de la maladie après la cure, alors qu'il l'était auparavant. De même, aucune indication ne peut être tirée des variations de la *numération globulaire*, sauf toutefois, comme nous l'avons déjà dit, qu'il n'y a aucun accident de déglobulisation ni même de la *formule leucocytaire*, bien que, dans quelques cas, elle évolue vers la normalisation avec diminution de la polynucléose. L'*étude électrophorétique* du sérum sanguin ne fut pas non plus pratiquée régulièrement et lorsque des perturbations du tracé ont pu être décelées avant le traitement, il est impossible de dire s'il entraîna sa régularisation. Enfin, aucune conclusion ne peut être tirée des *dosages de fibrine*, élément qui semble élevé au cours des adénopathies malignes et surtout au cours de leurs poussées évolutives. Finalement, aucun jugement valable ne peut être fourni sur les variations de ces différents tests au cours du traitement par l'Actinomycine.

A la fin de cette étude du traitement de la lymphogranulomatose maligne, quelles conclusions d'ensemble pouvons-nous avancer? Sans vouloir considérer cette thérapeutique nouvelle comme primordiale, nous devons dire que, sur les 23 malades traités, 13 (soit plus de la moitié) ont tout de même tiré bénéfice de leur traitement à des degrés divers, mais cependant avec une amélioration certaine ; ces succès se répartissent ainsi : 7 femmes sur 11 (soit les $\frac{2}{3}$) et 6 hommes sur 12 (soit la moitié) ; ainsi, sans vouloir et pouvoir considérer ce médicament comme le traitement idéal de la lymphogranulomatose maligne, les résultats sont tout de même réels, et ceci, répétons-le encore une fois, surtout chez les femmes. A quelle cause l'attribuer ? Nous ne pouvons pas le dire avec certitude, mais la dose par kilogramme de poids joue sans doute un certain rôle que nous aurions peut-être pu mettre en évidence en augmentant les doses chez l'homme pour arriver aux mêmes résultats que chez la femme. Mais peut-être aussi se produit-il le même phénomène qu'avec les thérapeutiques classiques qui semblent, en général, avoir une efficacité plus grande sur la lymphogranulomatose féminine. Enfin, tous les symptômes pathologiques ne sont pas influencés au même degré : l'état général et la température sont ceux qui sont le plus favorablement influencés, tandis que la régression des adénopathies périphériques et l'amélioration de l'atteinte parenchymateuse pulmo-

Lymphogranulomatose =
Doses - Incidents - Résultats -

	Dose totale	Diarrhée	Stomatite	chute des cheveux	E. G	Θ°	Médiastin	Poumons	Ganglions périphériques
obs. 8 ♀	5600γ	0	0	0	+	"	0	"	+
obs. 10 "	11.000γ	0	++	+	+	+	+	++	++
	8.100γ	0	++	+	+	+	+	++	++
	5.300γ	0	0	0	"	"	"	++	"
obs. 11 "	4.600γ	++	0	0	—	—	0	0	—
obs. 20 "	8.200γ	0	++	0	++	+	+	+	++
obs. 24 "	5.600γ	0	+++	0	+	+	"	"	++
obs. 24 "	5.700γ	0	+	0	+	+	0	0	++
obs. 29 "	6.000γ	0	0	0	++	++	?	?	0
obs. 32 "	6.700γ	0	0	0	"	"	"	"	++
obs. 34 "	6.200γ	0	0	0	"	"	+	+	"
	5.000γ	0	++	+	++	++	?	?	++
obs. 40 "	5.400γ	0	+	0	0	passager	"	"	0
obs. 43 "	6.400γ	0	0	0	+	+	"	"	+
obs. 10 ♂	4.800γ	0	0	0	+	+			+
	5.900γ	0	0	0	0	0			0
obs. 2 "	4.200γ	0	0	0	0	0	0	0	0
obs. 5 "	11.400γ	0	0	0	+++	+++	0	+	0
	8.200γ	0	0	0	0	0	0	0	0
obs. 6 "	11.000γ	0	+	0	+	+++	0	0	"
obs. 15 "	3.400γ	0	0	0	0	0	"	"	0
obs. 16 "	9.400γ	0	0	0	+	+	+	+	—
obs. 19 "	8.200γ	0	0	0	"	"	"	"	++
obs. 22 "	8.600γ	0	0	0	+	"	"	"	0
obs. 25 "	8.200γ	0	0	0	"	"	"	"	+
obs. 26 "	5.800γ	0	0	0	"	"	0	"	++
obs. 33 "	5.000γ	++	++	0	0	0	0	0	0
obs. 35 "	6.600γ	0	0	0	0	0	"	"	0

naire le sont à un degré très légèrement inférieur. Quant au médiastin, sa sensibilité thérapeutique vient assez loin en arrière.

En définitive, l'Actinomycine, dans la Lymphogranulomatose maligne, est d'efficacité moyenne, mais elle paraît être une médication d'appoint qui a pu donner de bons résultats et permettre une thérapeutique dans l'impossibilité d'instituer de la radiothérapie ou de l'ypérite nitrée dont l'action reste cependant très supérieure à celle de l'Actinomycine C.

RESULTATS DU TRAITEMENT DES SARCOMES

LYMPHO-SARCOMES

Etant donné le nombre restreint de malades rentrant dans cette catégorie, nous essayerons tout de même de juger le plus objectivement possible des résultats en discutant les évolutions favorables.

Sur les 6 malades traités, parmi lesquels il n'y avait qu'une femme, trois (Obs. IV, IX, XXXXII) ont bénéficié temporairement de la cure actinomycinique, bien que, pour deux d'entre eux, l'évolution éloignée ait été fatale. Parmi les trois malades qui ne retirèrent aucun bénéfice du traitement, l'un (Obs. III) était un lymphosarcome relativement récent (cinq mois) qui fut rapidement mortel avec un développement gigantesque des ganglions généralisés à tous les territoires et qui fut réfractaire généralement à toutes les thérapeutiques. Par contre, les malades qui furent améliorés le furent à un degré très important, aussi bien au point de vue de l'état général qu'au point de vue ganglions périphériques, puisque deux d'entre eux virent fondre complètement leurs adénopathies. Cependant, les différences d'installation de l'amélioration furent totalement différentes chez deux de nos malades. L'un (Obs. IV) ne présenta aucune amélioration en cours du traitement et elle ne s'amorça que quelques jours après l'arrêt de doses considérables d'Actinomycine (11.900 gammas). L'observation de l'autre malade (Obs. IX) mérite d'être étudiée beaucoup plus en détail. Un enfant de quatre ans présentait depuis six mois une lymphosarcomatose généralisée (atteinte médiastino-pleuro-pulmonaire et périphérique) avec nodules cutanés craniens, gros foie, grosse rate, température élevée et état général très médiocre. Après 3.200 gammas d'Actinomycine, l'examen clinique fut entièrement

négatif et, fait remarquable, on ne retrouva plus de lymphoblastes dans sa formule leucocytaire. Malheureusement, trois semaines après l'arrêt du traitement, l'enfant nous revient dans le même état que précédemment. L'Actinomycine est reprise, et, sans avoir exactement le même effet spectaculaire qu'au cours de la première cure, les résultats sont remarquables ; toutefois, l'enfant présentera des incidents assez importants avec stomatite sévère et chute des cheveux qui font suspendre le traitement : dans les deux jours qui suivent, l'état de cet enfant s'aggrave de nouveau et on décide de reprendre la thérapeutique qui entraîne toujours la même amélioration, dans les deux jours qui suivent sa mise en œuvre. Il en sera ainsi plusieurs fois de suite. Cependant, l'enfant fera un exitus brutal cinq mois après le début de la première cure d'Actinomycine, dont il aura reçu un total de 8.400 gammas. Ce qui nous a frappé dans cette observation, ce sont les améliorations successives très importantes et très rapides après chaque reprise du traitement, c'est pourquoi nous avons décidé un traitement continu à doses réduites : toutefois, avec le temps et l'accumulation des doses, l'efficacité paraissait diminuer très légèrement. Un mois avant la première cure d'Actinomycine, un traitement nitrogéné était loin d'avoir eu les mêmes effets favorables.

Ces résultats nous paraissent donc nettement en faveur de la méthode, d'autant plus qu'elle a aussi apporté de très bonnes améliorations chez deux autres malades qui ne présentaient tout de même pas le même état gravissime. Ici, nous ne pouvons faire aucune différenciation dans la sensibilité des divers organes atteint, car seul l'enfant présentait une localisation médiastino-pulmonaire ; d'autre part, aucun renseignement non plus ne peut être apporté au sujet d'une variabilité d'efficacité selon le sexe.

Ainsi, chez les malades atteints de lymphosarcomes ganglionnaires les résultats sont légèrement inférieurs à ceux obtenus dans la lymphogranulomatose : trois malades grandement améliorés sur six traités (soit la moitié), mais ce pourcentage n'a pratiquement aucune valeur étant donné le nombre de malades. Quoique moins constantes, les améliorations obtenues étaient presque aussi importantes que pour la lymphogranulomatose. Les résultats ne sont donc pas négligeables au point de faire condamner la méthode sans appel.

RETICULO-SARCOMES

Ce groupe comprend dix malades : 7 hommes et 3 femmes. Disons-le sans attendre, les résultats sont beaucoup moins encourageants, puisque seulement deux malades (Obs. XXXIX et XXXXI) tirèrent profit de la drogue. Mais les effets observés chez certains sujets, qui moururent très rapidement, sont cependant à signaler.

Quels sont tout d'abord les résultats positifs obtenus ? Chez ces malades, l'état général s'améliora assez rapidement avant toute autre chose. Un homme (Obs. XXXIX) présentait une rechute de réticulo-sarcome médiastinal déjà traité par radiothérapie et nitrogène un an auparavant. Sans aucun autre traitement que l'Actinomycine, la masse médiastinale disparut et, sept mois après, il va très bien : ce résultat ne semble donc pas prêter à discussion. Une femme (Obs. XXXXI) présentait un réticulo-sarcome ganglionnaire périphérique avec nombreux nodules sous-cutanés disséminés sur le tronc qui n'avaient régressé que partiellement par les Rayons X : une association simultanée Actinomycine et Radiothérapie est décidée ; au milieu du traitement, la température disparaît et, trois semaines après le début du traitement, il ne persiste plus qu'un petit nodule thoracique sous-mammaire. Comment expliquer cette amélioration spectaculaire, sinon par l'action Actinomycinique, puisque la régression n'avait été que minime au cours d'un traitement radiothérapique isolé antérieur ? Mais, avec cette observation, nous rejoignons cependant l'idée de certains auteurs allemands qui pensent à une interférence d'action entre l'Actinomycine et les Rayons X : en effet, sans vouloir porter cette efficacité totale au compte de l'Actinomycine, on ne pourrait prétendre que la radiothérapie soit responsable de cet heureux effet, puisque précédemment elle avait eu une efficacité relative. On peut donc penser que cette action favorable est due à la conjonction du pouvoir propre de l'Actinomycine et du pouvoir de celle-ci à sensibiliser les tumeurs à la Radiothérapie. C'est un point que nous n'avons pas eu la possibilité d'éclaircir davantage, mais qui nous aurait peut-être apporté quelques sujets de satisfaction.

Voilà donc pour les évolutions favorables, mais les cas de deux malades (Obs. XIII et XXVIII) nous ont posé quelques problèmes.

Ces malades, dont un bébé de quatre mois, présentaient un lymphosarcome ganglionnaire des territoires périphériques d'apparition récente, mais qui fut très rapidement mortel. Cependant, nous eûmes le temps de constater la disparition quasi-totale de toutes les adénopathies. Faut-il rapporter à ces faits l'action cytotoxique directe de l'Actinomycine sur la cellule ganglionnaire, malgré son impossibilité de juguler la maladie ? La même question peut se poser pour une autre malade (Obs. XXI), chez qui les œdèmes en pèlerine et des membres supérieurs s'améliorèrent partiellement, sans doute à la suite de la régression d'adénopathies profondes médiastinales diminuant les phénomènes de compression.

Malgré ces remarques, les résultats de cette thérapeutique, employée dans les réticulo-sarcomes, sont loin de valoir ceux que nous avons obtenus sur les lymphosarcomes et raison de plus dans la lymphogranulomatose. Il faut cependant se méfier de porter un jugement définitif, car ces deux derniers groupes de malades étaient beaucoup moins importants et les résultats peuvent en être faussés.

En arrivant au terme de ce rapport, nous ne voudrions pas passer sous silence un point capital du problème du traitement des adénopathies malignes : que penser de la *durée des rémissions* à la suite d'un traitement par l'Actinomycine ? En vérité, la réponse à cette question ne peut être définie avec certitude. Un écueil vient tout d'abord s'opposer à cette évaluation : nos malades étaient pour la majorité à un stade avancé de leur maladie où les rémissions devenaient de plus en plus courtes et les rechutes de plus en plus sévères. Cependant, dans les cas favorables, la durée de l'amélioration à la suite de la cure actinomycinique ne semble pas avoir été notablement modifiée, en plus ou en moins, par rapport à celles obtenues par les traitements antérieurs, que ce soit ypérite nitrée ou radiothérapie. Mais, répétons-le, étant donné le caractère capricieux de ces affections et les facteurs trompeurs évoqués précédemment, aucune opinion précise ne peut être formulée.

Réticulosarcomes:
Doses - Incidents - Résultats -

	Dose totale	Diarrhée	Stomatite	chute des cheveux	E. G.	Θ°	Médiastin	Poumons	Ganglions périphériques
obs. 7 ♂	11.400g	0	0	+	+	0	0	0	0
obs. 13 "	650g	+++	+++	?	—	—	"	"	+++
obs. 28 "	8.400g	0	0	0	—	"	"	"	++
obs. 36 "	7.800g	0	0	0	+	"	0	"	0
obs. 37 "	3.000g	0	0	0	0	0	"	—	"
obs. 39 "	7.200g	0	0	0	++	"	+++	"	"
obs. 44 "	8.200g	++	++	0	—	"	—	—	0
obs. 12 ♀	6.600g	0	0	0	—	"	0	"	"
obs. 21 "	6.600g	0	++	0	+	+	+	0	"
obs. 41 "	6.000g	+	0	0	+	+	"	"	++

Lymphosarcomes:
Doses - Incidents - Résultats -

	Dose totale	Diarrhée	Stomatite	chute des cheveux	E. G.	Θ°	Médiastin	Poumons	Ganglions périphériques
obs. 30 ♂	7.400g	0	+	0	—	—	—	—	—
obs. 4 "	11.900g	0	0	0	++	"	"	"	++
obs. 9 "	3.200g	0	++	++	+++	++	++++	++	+++
	5.200g	0	++	++	++	+	+++	++	++
obs. 23 "	7.400g	0	0	0	"	"	"	0	0
obs. 42 "	8.100g	0	0	0	+	"	?	?	++
obs. 17 "	9.400g	0	0	0	+	"	—	"	"

RESULTATS DANS DIVERSES MALADIES

Enfin, il nous reste à dire quelques mots au sujet de cinq malades atteints de maladies diverses : disons-le sans restriction, l'Actinomy-cine fut dans ces cas un échec total.

Un jeune homme de quinze ans (Obs. IV), atteint d'une tumeur d'Ewing du fémur avec métastases craniennes, présenta une chute de sa température au cours du traitement ; sans doute, ses lésions osseuses du fémur s'améliorèrent-elles dans le sens d'une légère densification radiographique et ses tumeurs craniennes diminuèrent-elles, mais une rechute rapide s'ensuivit : aussi, dans ce cas, ne faut-il pas parler de succès thérapeutique, même minime.

Pour les autres malades, l'échec fut absolument total, sans aucune modification même légère :

- Epithélioma sudoripare sous-claviculaire (Obs. XVIII).
- Réticulose lipo-mélanique avec érythrodermie (Obs. XXX).
- Tumeur conjonctive des parties molles scapulaires (Obs. XXXI).
- Néoplasme pulmonaire (Obs. XXXVIII).

Ces traitements furent institués à la suite de l'inefficacité absolue d'autres thérapeutiques classiques, mais cependant les résultats négatifs obtenus viennent confirmer ceux que d'autres auteurs avaient déjà donnés dans ces cas et surtout à propos des divers néoplasmes viscé-raux.

AVENIR DE LA METHODE

Après avoir passé en revue les résultats du traitement par l'Actinomycine C, quel jugement faut-il porter sur son efficacité ? Certes, les résultats ont été un peu décevants. Eliminons tout d'abord les diverses maladies où la méthode semble devoir être totalement abandonnée : leucoses aiguës et chroniques, les divers néoplasmes, le myélome et les diverses tumeurs osseuses malignes (malgré une amélioration très minime et transitoire dans un cas). Par contre, quelle position doit-on prendre dans le cas d'adénopathies malignes ? Les avis de divers cliniciens français qui ont fait des essais thérapeutiques de ce produit au cours de ces dernières années, sont partagés : certains veulent le rejeter catégoriquement de leur arsenal thérapeutique, d'autres admettent ou bien de poursuivre leurs essais souvent en association avec la radiothérapie ou bien de poursuivre l'expérimentation avec des substances très voisines qui ont pu être mises au point récemment. Pour notre part, nous considérons que l'Actinomycine C n'est pas une médication à rejeter définitivement au cours de l'évolution des adénopathies malignes, et surtout de la lymphogranulomatose. Certes, jamais l'idée de remplacer les thérapeutiques classiques par l'Actinomycine C, à la lumière des résultats obtenus, ne nous a effleurés : cependant, disons-le franchement, ces résultats, quoique inconstants, sont réels, d'autant plus que notre champ d'essai n'était pas des plus favorables. Qu'auraient fait les autres thérapeutiques à la place de l'Actinomycine ? Sans doute, elles n'auraient pas donné de résultats bien supérieurs, comme nous avons pu le constater par la suite au cours d'une rechute ultérieure ou après l'échec de la cure actinomycinique.

Dans les cas favorables, si les poussées évolutives n'ont pas été plus espacées après ce dernier traitement, elles n'ont pas non plus été plus rapides. Nous devons donc dire, pour le moment, que son action est

inférieure à celle de la radiothérapie et de la moutarde à l'azote ; cependant, pour la lymphogranulomatose surtout, et à un degré moindre pour les sarcomes, elle paraît devoir faire partie de l'arsenal thérapeutique de ces maladies qui, hélas ! n'est jamais trop important : elle permet d'espacer les cures classiques, de les remplacer quand leur mise en œuvre est impossible du fait de l'état du malade et elle permet, enfin, de sensibiliser les tumeurs à l'action des Rayons X, propriété qui est des plus intéressantes puisque les doses de Radiothérapie peuvent ainsi être notablement réduites. Elle a un avantage certain sur le nitrogène et la Radiothérapie même : elle est, en général, beaucoup mieux supportée et n'entraîne que des incidents mineurs.

Mais l'Actinomycine C est-elle la seule substance cytostatique utilisable dans le traitement des affections para-néoplasiques ganglionnaires ? On peut tout d'abord penser que cette substance peut encore être améliorée, purifiée et, par conséquent, donner des résultats meilleurs. Mais, comme nous l'avons vu au début de ce travail, plusieurs autres antibiotiques à propriétés cytostatiques ont pu être isolés : Actinomycine A, Actinomycine B, diverses Actinomycines J et, dernièrement, la substance anti-tumorale 289 de WAKSMAN et LECHEVÁLIER. Aussi, la poursuite de recherches dans cette voie permettra-t-elle peut-être de trouver une médication idéale.

C'est dans ce sens que, depuis quelque temps, nous avons eu à notre disposition une nouvelle préparation actinomycinique dénommée *Antimitosique* 5221 ; nos essais n'ont pas encore été très nombreux, aussi ne pouvons-nous pas tirer de conclusions bien nettes. Cependant, cette substance, qui devait être encore mieux supportée que l'Actinomycine C, nous apporta au début quelques déboires, car nous avions fait des doses journalières beaucoup plus importantes. Entre autres, chez un malade, atteint de réticulose, nous avons augmenté progressivement les doses journalières de 100 à 600 gammas ; après avoir atteint la dose totale de 4.200 gammas, le malade présenta des accidents très intenses avec diarrhée, vomissements, état syncopal, qui firent arrêter le traitement ; mais, surtout, il présenta une chute brutale des leucocytes à 1.400, chute qui devait se réparer rapidement en 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement. D'autre part, pour ce malade, les résultats furent négatifs. D'autres malades, ayant subi les mêmes doses, présentèrent des accidents analogues. Aussi, pour les traite-

ments suivants, les doses de 300 gammas chez la femme et de 400 gammas chez l'homme (comme pour l'Actinomycine C) ne furent pas dépassées, et n'entraînèrent aucune intolérance notable, mise à part une légère stomatite.

Chez une femme, présentant un néoplasme pulmonaire à un stade très avancé, l'état général redevint meilleur avec légère reprise de l'appétit et les douleurs thoraciques et osseuses diffuses diminuèrent d'intensité après une cure de 8.000 gammas.

Au cours d'une lymphogranulomatose maligne, évoluant depuis 4 ans, chez une femme, le traitement (8.800 gammas) entraîna une chute de la température et une régression totale d'adénopathies minimes, au cours d'une poussée évolutive, sans atteinte de l'état général.

Par contre, aucune amélioration n'apparut chez une jeune fille atteint d'un réticulo-sarcome cervical à évolution très rapide après 5.500 gammas d'antimitosique, interrompu à cause d'un état gravissime.

Actuellement, nous avons en cours de traitement une lymphogranulomatose avec atteinte osseuse des deux hanches : après 15 jours à 200, puis à 300 gammas, les douleurs du bassin ont diminué, mais aucun bilan radiologique n'a été fait et on ne peut porter de conclusions.

Enfin, nous avons gardé pour terminer une observation que le Professeur GATÉ a eu l'obligeance de nous transmettre. Il s'agit d'une femme de 68 ans, présentant un réticulo-plasmocyto-sarcome cutané avec envahissement médullaire ; la cortisone et la moutarde à l'azote n'ayant apporté aucun résultat, une cure d'ANTIMITOSIQUE fut instituée à la dose journalière de 200 gammas pendant 15 jours. A la fin du traitement, les nodules cutanés qui couvraient toute la surface du corps avaient totalement disparu, mais surtout le myélogramme était strictement normal. Cet état s'est maintenu deux mois et, actuellement, de nouveaux nodules cutanés ont apparu, faisant mettre en œuvre une nouvelle cure.

Pour le moment, nous ne pouvons donc qu'exposer ces observations sans en tirer des conclusions formelles, mais les premiers résultats obtenus par cette nouvelle substance sont encourageants et incitent à en poursuivre les essais cliniques.

Enfin, nous ne pourrions pas terminer ces quelques remarques sur l'avenir de ces antibiotiques cytostatiques sans rappeler une hypothèse qui a pu être soulevée sur la pathogénie même du cancer et des affections para-néoplasiques. Il est en effet troublant que ces substances cytostatiques soient en même temps des antibiotiques : aussi certains auteurs ont pu sans attendre affirmer la nature microbienne du cancer, c'est là une hypothèse bien aventureuse et lourde de conséquence, mais qui pourrait ouvrir des horizons nouveaux et d'une importance capitale pour la guérison éventuelle du cancer, au sens large du mot, qui reste le problème primordial et angoissant de la médecine actuelle.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons traité par l'ACTINOMYCINE C 44 malades, 15 femmes et 29 hommes, atteints pour la plupart d'adénopathies malignes, lymphogranulomatoses surtout (23 cas), lympho et réticulosarcomes. Les malades étaient très souvent à un stade avancé de leur maladie ou présentaient des affections d'une grande malignité, ce qui a pu fausser, dans un sens défavorable, les résultats du traitement, étant donnée leur résistance même aux thérapeutiques classiques.

II. — Les *doses* ont toujours été largement supérieures à celles préconisées par les auteurs allemands qui avaient mis au point le médicament. Les injections intra-veineuses strictes sont faites quotidiennement après avoir essayé la susceptibilité du sujet à la dose moyenne de 300 gammas chez la femme et de 400 gammas chez l'homme, (en outre, cette dernière dose peut-elle être légèrement dépassée). La cure s'étale sur environ 3 semaines pour arriver à une *dose totale moyenne* de 8 à 9.000 gammas.

III. — Les *incidents et accidents* sont minimes : l'ACTINOMYCINE est beaucoup mieux tolérée que les Moutardes à l'azote et l'injection péri-veineuse n'entraîne pas d'accidents majeurs. Aucune atteinte toxique hématologique, hématopoiétique, splénique, hépatique ou rénale n'a été observée.

Les seuls inconvénients, inconstants d'ailleurs, sont des *diarrhées*, des *stomatites* et une *chute partielle des cheveux*, tous fugaces, disparaissant très rapidement avec l'arrêt momentané du traitement.

Ces incidents surviennent en général en fin de traitement, malgré l'application systématique préalable d'un traitement vitaminique par le complexe B et le PANTHENOL.

IV. — Les *résultats* obtenus sont moyens mais réels, apparaissant plus constants et plus appréciables chez la femme. La lymphogranulomatose semble être la plus sensible à cette thérapeutique, le lymphosarcome restant sensiblement sur le même plan, tandis que la sensibilité du réticulosarcome semble nettement plus faible. Aucune action, semble-t-il, sur les néoplasmes. L'action est surtout importante sur l'amélioration de l'état général et la température, la régression des adénopathies périphériques et des atteintes du parenchyme pulmonaire ; les ganglions médiastinaux sont moins favorablement influencés.

L'ACTINOMYCINE C peut donc être classée comme une thérapeutique d'appoint d'une valeur certaine, mais bien inférieure à celle de la Radiothérapie et du Nitrogène, dont elle permet l'espacement des cures. D'autre part, elle semble sensibiliser les tumeurs à l'action ultérieure ou consécutive de la Radiothérapie, permettant d'en réduire les doses.

Enfin, les derniers résultats obtenus par des substances voisines, antibiotiques cytostatiques comme elles, telle l'ACTINOMYCINE A, incitent à poursuivre les recherches et l'expérimentation de thérapeutiques dans la voie ouverte par l'ACTINOMYCINE C, dont les résultats cliniques ne confirmèrent pas totalement les espoirs que l'on avait mis en elle.

Vu,

Le Doyen :

H. HERMANN.

Vu,

Le Président de la Thèse,

P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Juin 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- Mme BERTRAND-FONTAINE, MALLARMÉ J., SCHNEIDER J. et DEBRAY J. — *Essai de traitement de la maladie de Hodgkin par l'Actinomycine C*. Presse Médicale, 62, n° 35, 737, 1954.
- BROCKMANN H., GRUBHOFFER N., KASS W. et KALBE H. — *A propos de l'Actinomycine C (antibiotique provenant des Actinomycètes)*. Chem. Ber., 84, 260-284, 1951, in Pharmaz. Zhalle, 1951, 12, p. 405.
- BRUYET P. — *Questions actuelles concernant la thérapeutique par les antibiotiques*. Evolutions Pharmaceutiques, n° 91, p. 21-23, 1953.
- CHRISTOL D. — *Traitement des adénopathies malignes*. Revue du Praticien, 5, n° 6, 607-617, 1955.
- CROIZAT P. — *Essai thérapeutique concernant l'Actinomycine C*. Presse Médicale, 62, n° 35, 738, 1954.
- DALGLIESH C.-E. et TODD A.-R. — *Actinomycine*. Nature, 1949, 4.176, 830.
- DEBRAY J. — *Actinomycine dans les adénopathies malignes*. Semaine des Hôpitaux de Paris, 30, 3.315-3.316, 1954.
- GENEZ-RIEUX Ch. et GOUEMAND M. — *Premiers résultats de l'emploi de l'Actinomycine C en thérapeutique*. Presse Médicale, 62, n° 35, 739, 1954.
- HACKMANN C. — *Recherches expérimentales sur l'action de l'Actinomycine C (HBF 386) sur les tumeurs malignes*. Zeitschr. für Krebsforsch. 1952, 2, 11, p. 597.
- HACKMANN C. — *HBF 386 (Actinomycine C), une substance naturelle cytostatique*. Strahlenth. 1953, 2, 296.
- HUGUENIN R., TRUHAUT R. et BOURDIN J.-S. — *Expérimentations de l'Actinomycine C*. Presse Médicale, 62, n° 35, 740, 1954.
- JAMBON. — *Premiers résultats de l'application de l'Actinomycine C en thérapeutique*. Presse Médicale, 62, n° 35, 741, 1954.
- JOHNE H.-O. et KROHER A. — *Au sujet du traitement de la lymphogranulomatose maligne par l'Actinomycine C*. Dermatologica, Bâle, 109/5, 286-294, 1954.
- MARTIN R. et MUNIER J.-P. — *Premiers résultats de 12 maladies de Hodgkin traitées par l'Actinomycine C*. Presse Médicale, 62, n° 35, 741, 1954.
- MARTIN H. — *Expériences de traitements de la lymphogranulomatose par l'Actinomycine C (Sanamycine)*. Klin. Wschr. (Berlin), 32, 21-22, 518-522, 1954.
- N... — *Actinomycine, nouvelle application*. The Pharmat. J. 171, 4.689, p. 188, 1953.

- N... — *L'Actinomycine*. Instantanés Médicaux, 47, p. 1.500, 1953.
- N... — *Actinomycine C* Bayer (Produit HBF 386). Farbenfabr. Bayer, Serv. Scient. Pharmacol.
- OLMER J. — *Essais de traitement de certaines hémopathies malignes par l'Actinomycine C*. Presse Médicale, 62, n° 35, 742, 1954.
- RAVINA A. — *L'Actinomycine C et son action anti-tumorale*. Presse Médicale, 61, 63, 1.270, 1953.
- RAVINA A. — *Quelques caractères des diverses Actinomycines et de la substance anti-tumorale* 289. Presse Médicale, 62, 27, 578, 1954.
- RAVINA A. et PESTEL M. — *Premiers résultats du traitement de la maladie de Hodgkin et des tumeurs malignes par l'Actinomycine C*. Presse Médicale, 62, 35, 743, 1954.
- RAVINA A., PESTEL M. et THIELEN R. — *Quelques malades traités par l'Actinomycine C*. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 33 (séance du 10 décembre 1954), 1954.
- TORRIOLI M. (Rome). — *Sur 12 cas de lymphogranulomatose maligne traités par la Sanamycine (Actinomycine C)*. Rapport du V^e Congrès d'Hématologie, Paris, septembre 1954.
- SARLET H. — *Note sur l'Actinomycine produite par « Streptomyces 567 »*. Enzymologia, 14, 49, 1950, in Bull. Inst. Pasteur, 49, 9, p. 865, 1951.
- SARLET H., TOUSSAINT J. et BRASSEUR H. — *Etude radiocristallographique et poids moléculaire de l'Actinomycine provenant de Streptomyces S 67*. Nature, 168, 4.272, 468, 1951.
- SCHULTE G. et LINGS H. — *Expériences faites avec un nouveau cytostatique dans les leucoses, lymphogranulomatose et limitation de son emploi par rapport à la radiothérapie*. Strahlenth. 90, 301- 306, 1953.
- SCHULTE G. — *Résultats éloignés de la Sanamycine dans le traitement de la lymphogranulomatose*. Strahlenth. 94, 491-496, 1954.
- WAKSMAN S.-A. et TISHLER M. — *Actinomycine*. J. Biol. Chem. 142, 519. 1942, in Brit. Med. J. 2, 606, 1942.
- WAKSMAN et WOODRUFF. — *Bacteriostatic and bactericidal substances produced by a soil actinomycetes*. Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., novembre 1940, 45, 609.
- WAKSMAN S.-A. — *Actinomycine*. Antagonismes microbiens et substances antibiotiques, chapitre VI, p. 100, Paris, 1948.
- WILLIAMS et WILKINS. — *Les actinomycètes et leurs antibiotiques*. Baltimore, 1953.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
Données chimiques et expérimentales	13
Malades traités	17
Posologie	63
Incidents et accidents	67
Résultats du traitement de la lymphogranulomatose maligne ..	71
Résultats du traitement des sarcomes	79
Lympho-sarcomes	79
Réticulo-sarcomes	81
Résultats dans diverses maladies	85
Avenir de la méthode	87
Conclusions	91
BIBLIOGRAPHIE	93
